Das maligne Melanom der Haut im klinischen Stadium I:

Präoperative Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien

Walter Funk

Diss
München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0016

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. O. Braun-Falco

Das maligne Melanom der Haut im klinischen Stadium I: Präoperative Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Funk
aus
Kempten

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Ch. Schmoeckel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. h.c. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	18.10.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen lieben Eltern

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1 Einleitung und Zielsetzung 2
1.1 Das maligne Melanom der Haut 2
1.2 Prognostik beim malignen Melanom der Haut 4
1.3 Zielsetzung dieser Studie 5

2 Material und Methoden 7
2.1 Patientengut 7
2.1.1 Kriterien für die Auswahl des Patientenkollektivs 7
2.1.2 Kurze Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs 8
2.2 Untersuchte Parameter 10
2.2.1 Klinische Kriterien 10
2.2.2 Histopathologische Kriterien 15
2.3 Statistische und sonstige Methoden 16

3 Ergebnisse 19
3.1 Die Bedeutung der untersuchten klinischen Kriterien für die Prognose 19
3.2 Konzept für die Anwendung klinischer Parameter in der Prognostik (prognostische Klassifikation) 54
3.3 Vergleich der Bedeutung klinischer und histopathologischer Kriterien für die Prognose 57
3.4 Manifestationszeit von Metastasen 62

4 Diskussion 65
4.1 Überlegungen zu "Material und Methoden" 65
4.2 Die Bedeutung der untersuchten klinischen Kriterien für die Prognose 67
4.3 Verwendung klinischer Parameter für eine Prognostik 84

5 Zusammenfassung 86

6 Literaturverzeichnis 88

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Das maligne Melanom der Haut

Das maligne Melanom (heute nur noch selten gebrauchte Synonyma sind Melanoblastom, Melanomalignom und Melanokarzinom) ist ein bösartiger Tumor, der von den pigmentbildenden Zellen (Melanozyten) der Haut, Schleimhäute und anderer Strukturen (z.B. Chorioidea) ausgeht und in vielen Bereichen des Körpers vorkommt (Auge, Atemwege, Magendarmtrakt, Urogenitalbereich). Der häufigste Primärsitz ist jedoch die Haut.

Das maligne Melanom der Haut entsteht auf normaler Haut, im Bereich eines Naevuszellnaevus oder auf dem Boden einer Lentigo maligna (Melanosis circumscripta praeblastomatosa Dubreuilh). Obwohl die Morphologie beim malignen Melanom sehr stark variiert, hat sich die Klassifikation nach Clark et al. (18, 19) international durchgesetzt (10): das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das akrolentiginöse Melanom (ALM), das Lentigo maligna-Melanom (LMM) und das primär knotige Melanom (noduläres Melanom, NM).
Das maligne Melanom gilt als sehr bösartig. Gefürchtet ist nicht so sehr das lokal destruierende Wachstum, sondern die frühe Metastasierung bei relativ kleinem Tumorvolumen, meist mit tödlichem Ausgang (8, 10, 41).
Das maligne Melanom gehörte bisher zu den weniger häufigen bösartigen Tumoren (6, 40). Seine Häufigkeit nimmt jedoch weltweit zu (6, 67). Gleichzeitig läßt sich eine Verbesserung der Prognose feststellen (9, 21, 62, 67), vermutlich weil der Anteil der "Frühformen" deutlich zunimmt (2, 21, 62). Für die Bundesrepublik Deutschland wird die Inzidenz des malignen Melanoms der Haut auf jährlich 4 bis 4,5 pro 100000 der Bevölkerung geschätzt (6), während in anderen Gegenden die Inzidenz um ein Vielfaches höher liegt (z.B. 28,57 pro 100000 Einwohner in Südarizona/USA; 61).
Regionale Unterschiede lassen sich auch für die Geschlechtsverteilung und weniger deutlich für die Altersverteilung feststellen (67). In der Bundesrepublik Deutschland erkran-

ken Frauen etwa zweimal so häufig wie Männer, wobei bei beiden Geschlechtern überwiegend die mittleren Lebensjahrzehnte betroffen sind ("annähernd symmetrische Glockenkurve"; 40).

Für den Ausgang dieser Erkrankung sind eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und Therapie entscheidend (9, 10, 21, 42, 64, 68).
Wegen der Gefahr der Streuung von Tumorzellen werden Inzisionsbiopsien abgelehnt (9, 37, 42, 51). Bei diagnostisch unklaren Fällen kann eine Exzisionsbiopsie durchgeführt und notfalls innerhalb von 3 bis 4 Wochen nachreseziert werden (9, 37, 67). Dieses zweizeitige Vorgehen verschlechtert die Prognose im Vergleich zur einzeitigen Resektion möglicherweise nicht (28, 32, 37, 67).
Beim malignen Melanom der Haut im klinischen Stadium I (kein Anhalt für eine Metastasierung nach Durchführung der klinischen einschließlich der röntgenologischen Diagnostik: etwa 90 % aller Fälle; 9, 21, 40, 50) ist die größzügige Exzision des Tumors die wichtigste Therapiemaßnahme (8, 10, 37, 41, 42). Es wird allgemein ein Exzisionsabstand von 5 cm im Gesunden empfohlen, lokalisationsbedingt (Kopf-/Halsbereich, Hände, Füße, Analgenitalregion) sind zum Teil nur geringere Sicherheitsabstände möglich (8, 37, 41, 42). Ein solch radikaler Eingriff bringt für den Patienten auch gewisse Risiken (Allgemeinnarkose) und Beeinträchtigungen mit sich (schlechtes kosmetisches bzw. funktionelles Resultat).
Inzwischen wurde aufgrund mehrerer Studien festgestellt, daß geringere Sicherheitsabstände (sogar <1 cm) möglicherweise die Häufigkeit von Lokalrezidiven erhöhen (2, 16, 33, 37, 41, 60), daß jedoch die Prognose dadurch nicht verschlechtert wird, auch nicht bei Herden mit hohem Metastasierungsrisiko (2, 13, 16, 41, 60). Deshalb wird vermutet, daß ein Exzisionsabstand von etwa 3 cm im Gesunden ausreichend ist (24, 60) und bei Herden mit niedrigem Metastasierungsrisiko sogar ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm möglich ist (13, 21, 24, 60, 62).

Bezüglich der Bedeutung von zusätzlichen therapeutischen Maßnahmen bei Fällen im klinischen Stadium I (wie prophylaktische Lymphknotenausräumung und adjuvante Immunochemotherapie) ist bis heute noch keine Klarheit erzielt worden (2-4, 10, 37, 42, 52, 58).

1.2 Prognostik beim malignen Melanom der Haut

Wie bei anderen bösartigen Tumoren sind auch beim malignen Melanom der Haut prognostische Kriterien erforderlich, und zwar (Schmoeckel; 57)

- als Entscheidungshilfe bei der Therapiewahl,
- zur Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Therapiemaßnahmen ("prognostisch homogene" Patientengruppen).

Beim malignen Melanom der Haut ist das klinische Stadium das wichtigste Kriterium für die Prognose (3, 10, 33). Ist bereits vor Exzision des Primärherdes eine Metastasierung in die regionalen Lymphknoten erkennbar (Stadium II) oder sind schon Fernmetastasen aufgetreten (Stadium III), so sind die Aussichten auf eine Heilung bereits sehr gering (5-Jahresüberlebensrate 10-20 % bzw. praktisch 0 %; 10, 50, 64, 67). Bei Fällen ohne klinisch erkennbare Metastasierung (Stadium I mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 70-80 %; 10, 29, 31, 40, 50, 63, 67) lassen sich aufgrund verschiedener Kriterien Fälle mit guter und mit schlechter Prognose erkennen (4, 5, 10, 14, 17, 23, 30, 31, 35, 41, 43, 44, 50, 52, 58, 59, 63):

- Die bedeutendsten Kriterien sind histologische Parameter. Die maximale vertikale Tumordicke (Breslow; 11, 12) gilt heute als wichtigstes Kriterium; daneben sind im wesentlichen die Mitosehäufigkeit (Mitoseindex nach Schmoeckel & Braun-Falco; 55) und das Vorhandensein einer Ulzeration des Tumors (Balch et al.; 5) von Belang.
- Werden diese Kriterien berücksichtigt, so läßt sich für weitere histopathologische Merkmale nur eine geringe (Invasionstiefe nach Clark et al., Zelltyp, Zellatypien, Gefäßinvasion, Lymphozyteninfiltration) oder keine (Melanom-

typen nach Clark et al.) Bedeutung für die Prognose feststellen.
- Zusätzlich zu den histologischen Kriterien erbringen klinische Merkmale (Alter und Geschlecht des Patienten, Lokalisation und horizontale Größe des Herdes) sicherlich keine wesentliche Verbesserung der Prognostik.
- Obwohl zum Beispiel eine Ulzeration des Herdes auch schon klinisch erkannt werden kann, ist bisher nur in einzelnen Studien (25-27) untersucht worden, inwiefern eine Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien, also vor Exzision des Tumors, durchgeführt werden kann.

1.3 Zielsetzung dieser Studie

Bei malignen Melanomen im klinischen Stadium I wird zwar jeweils eine Exzision des Tumors durchgeführt, so daß bewährte histologische Parameter für eine Prognostik zur Verfügung stehen. Ist jedoch eine relativ sichere Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien möglich, kann also schon vor Exzision des Primärherdes das Metastasierungsrisiko genauer abgeschätzt werden, so kann die Therapie auf eine besondere Weise modifiziert werden. Ansatzpunkte könnten sein:
- Je nach Höhe des klinisch erkennbaren Metastasierungsrisikos kann der Tumor mehr oder weniger radikal exzidiert werden: bei niedrigem Risiko eine knappe Exzision mit 1-2 cm Sicherheitsabstand in Lokalanästhesie (evtl. direkter Wundverschluß durchführbar), bei mittlerem Risiko ein Exzisionsabstand von etwa 3 cm (evtl. Deckung durch Verschiebeplastik) und bei hohem Metastasierungsrisiko eine radikale Exstirpation des Tumors mit 5 cm Sicherheitsabstand (hier evtl. Schnellschnittuntersuchung zur Diagnosesicherung). Fällt die Bewertung der histologischen Schnittpräparate ungünstiger aus, so kann eine Nachresektion erfolgen.
- Wenn eine elektive Lymphknotenexstirpation für erforderlich gehalten wird, kann zum Beispiel bei Herden mit klinisch erkennbarem hohem Metastasierungsrisiko eine einzeitige "en bloc"-Resektion des Tumors mit dem regionalen

Lymphabflußsystem erfolgen, soweit dies lokalisationsbedingt möglich ist.
- Sollten weitere Maßnahmen, wie zum Beispiel eine präoperative Strahlentherapie, für notwendig erachtet werden, so können sich diese auf Patienten mit klinisch erkennbarem hohem Metastasierungsrisiko beschränken.

In dieser retrospektiven Studie über das maligne Melanom der Haut im klinischen Stadium I soll deshalb
- untersucht werden, welche klinischen Kriterien eine Bedeutung für die Prognose besitzen (Abschnitt 3.1);
- ein praktikables Konzept für die Anwendung klinischer Parameter in der Prognostik erarbeitet werden (prognostische Klassifikation; Abschnitt 3.2);
- die Bedeutung von klinischen und histopathologischen Kriterien für die Prognose verglichen werden (3.3);
- untersucht werden, ob die Metastasen bei den verschiedenen prognostisch relevanten Tumorformen auch unterschiedlich schnell in Erscheinung treten (Manifestationszeit von Metastasen; 3.4).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientengut

Die "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" wurde 1962 auf Initiative von Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Heite, Freiburg, und mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft gegründet. Neben anderen Universitätskliniken war auch die Dermatologische Klinik und Poliklinik der Universität München (Leitung: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Otto Braun-Falco) an der Arbeitsgemeinschaft beteiligt. Ziel dieser "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft war es, die Melanompatienten mehrerer Kliniken zusammenzufassen und dadurch die Grundlage für wissenschaftliche Untersuchungen zu schaffen. Ein von Heite ausgearbeitetes und von allen Kliniken einheitlich benutztes Dokumentationsblatt war Voraussetzung dafür. Unter der Koordination von Heite tauschten die beteiligten Kliniken die Dokumentationsblätter und histologischen Präparate untereinander aus. So standen auch der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München 2242 Fälle mit malignem Melanom der Haut, die von 1962 bis 1972 erfaßt wurden, für wissenschaftliche Untersuchungen zur Verfügung (39).

2.1.1 Kriterien für die Auswahl des Patientenkollektivs

Von den 2242 Fällen der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" wurden nur die Patienten in diese retrospektive Studie aufgenommen, die folgende Bedingungen erfüllten:

a) STADIUM: Alle Tumoren mußten dem klinischen Stadium I angehören. Herde mit Satellitenmetastasen (weniger als 5 cm vom Primärherd entfernt) wurden einbezogen (19). Tumoren mit der Invasionstiefe I nach Clark et al. (auf die Epidermis begrenzt, in situ) und Fälle mit mehr als einem Primärherd wurden ausgeschlossen.

b) NACHBEOBACHTUNG: Als Kriterium wurde die Erscheinungsfreiheit verwandt. Bei erscheinungsfreien Patienten wurde eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren gefordert,

bei Fällen mit später aufgetretenen Metastasen war eine histologische Sicherung der Metastasen Voraussetzung.

c) THERAPIE: Die alleinige Exzision des Herdes (incl. Satelliten) im Gesunden war Bedingung. Zusätzliche Maßnahmen wie Kryotherapie, Vor- oder Nachbestrahlung, prophylaktische Lymphknotenausräumung, adjuvante Immuntherapie oder Chemotherapie waren nicht gestattet.

d) HISTOLOGISCHE DATEN: Es mußten die wichtigsten histologischen Daten vorliegen (vgl. Abschnitt 2.2.2). Diese wurden im Rahmen von histopathologischen Studien genau bestimmt und standen auch für diese Studie zur Verfügung. Zwar lagen keine Serienschnitte vor, doch es wurden in den meisten Fällen mehrere Schnitte untersucht. In den früheren Untersuchungen wurden die Melanome ausgeschlossen, bei denen die Schnitte kein "repräsentatives Bild" des Tumors ergaben (Vergleich mit dem klinischen Befund; 58).

e) KLINISCHE DOKUMENTATION: Es mußte eine vollständige klinische Dokumentation mit qualitativ ausreichend guten Schwarzweißbildern vorliegen (15-seitiges Dokumentationsblatt der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" mit einer Übersichtsaufnahme und einer Nahaufnahme - in den meisten Fällen eine etwa zweifach vergrößerte Schrägaufnahme mit einem Maßstab -; außerdem war eine Schemazeichnung des Herdes enthalten).
Es wurden alle Fälle ausgeschlossen, bei denen sich Widersprüche ergaben (im Text oder bezüglich Text und Fotografie) oder bei denen eine klinische Beschreibung lokalisationsbedingt nicht möglich war (subungualer Sitz oder der Tumor wuchs aus dem Nabel).

2.1.2 Kurze Beschreibung des untersuchten Patientenkollektivs

Aufgrund der Kriterien in Abschnitt 2.1.1 ergab sich ein Patientengut mit 503 Fällen im klinischen Stadium I.

a) ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG: Die Altersverteilung ist aus Abb. 1 zu entnehmen. 345 (68,6 %) der 503 Patienten waren Frauen, 158 (31,4 %) waren Männer. Die Altersvertei-

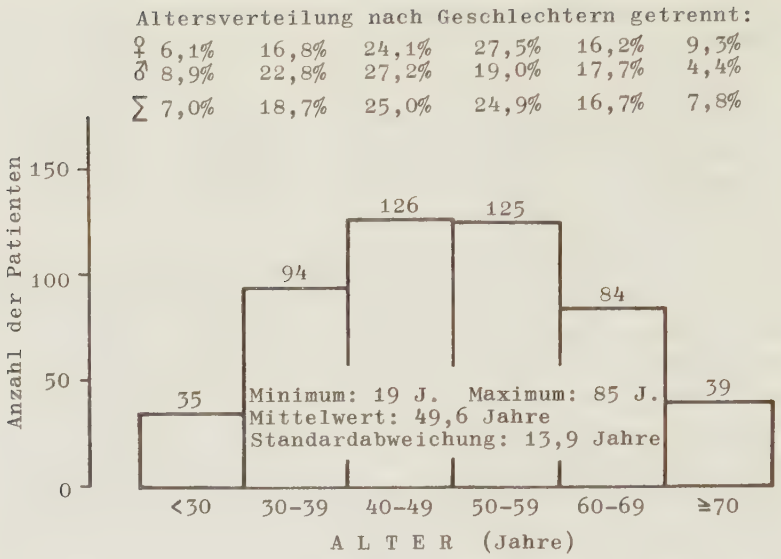


Abb. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung der 503 Patienten (68,6 % Frauen, 31,4 % Männer).

lung war für beide Geschlechter etwa gleich (Abb. 1; n.s.).

b) NACHBEOBACHTUNG: 264 (52,5 %) der 503 Patienten waren für mindestens 5 Jahre erscheinungsfrei; es ergab sich eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als 9 Jahren (108,7 Monate). Nur 10 (3,8 %) der 264 erscheinungsfreien Patienten wurden 5 bis 6 Jahre nachbeobachtet, die meisten Fälle also länger als 6 Jahre.
Bei 239 (47,5 %) der 503 Patienten wurden bei regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen Metastasen gefunden, welche jeweils histologisch gesichert wurden. Die Metastasen konnten bei 19 (7,9 %) der betroffenen 239 Patienten erst nach dem 5. Nachbeobachtungsjahr entdeckt werden (davon bei 6 innerhalb des 6. Nachbeobachtungsjahres), jedoch bei keinem der Patienten erst nach dem 10. Jahr (weitere Beschreibung in 3.4).

c) THERAPIE: Es wurde die Exzision des Herdes im Gesunden

ohne jegliche Zusatztherapie durchgeführt; bei 12 Patienten war eine Amputation (Finger, Zehe, Ohrmuschel) erforderlich. Da nur bei einem Teil (11,5 %) der Patienten ein Exzisionsabstand von 5 cm im Gesunden erreicht wurde und außerdem der Exzisionsabstand stark schwankte (0,1 bis 5 cm) , mußte eine Beeinflussung der Ergebnisse ausgeschlossen werden (Abschnitt 3.1).

2.2 Untersuchte Parameter

Die klinischen Kriterien wurden aus den Dokumentationsbögen der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft entnommen. Außerdem standen die wichtigsten Nachbeobachtungsdaten zur Verfügung (aktuelle "Computerausdrucke" der "Arbeitsgemeinschaft Malignes Melanom"). Die histologischen Daten wurden von anderen, histopathologischen Studien übernommen (55, 56, 58, 59).

2.2.1 Klinische Kriterien

Die klinischen Merkmale wurden ohne Kenntnis der histologischen und Nachbeobachtungsdaten bestimmt. Es lassen sich patienten- und tumorbezogene Kriterien sowie sonstige Daten (Angaben zur Therapie und Nachbeobachtung) unterscheiden.

patientenbezogene Kriterien

1) ALTER des Patienten am Tag der Exzision des Herdes.

2) GESCHLECHT

3) Als LOKALISATION des Herdes wurden unterschieden: Kopf/Hals, obere Extremität (incl. 1 Fall mit Handflächenlokalisation; erscheinungsfrei), untere Extremität ohne Fußsohle, Fußsohle, Stammvorderseite (incl. 1 Tumor im anal-genitalen Bereich: Übergang Labium majus - Mons pubis; erscheinungsfrei), Stammhinterseite. Subunguale Melanome wurden ausgeschlossen (vgl. 2.1.1).

tumorbezogene Kriterien

Die tumorbezogenen Parameter wurden entweder als Herdbefund

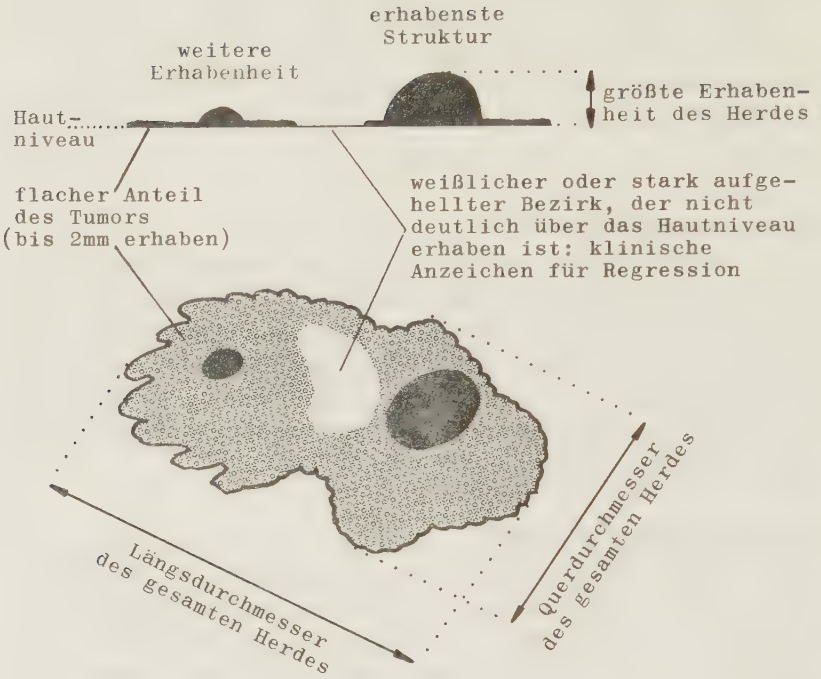


Abb. 2: Vertikale Kontur und schräge Aufsicht eines typischen superfiziell spreitenden Melanoms, auf dem sich zwei "Knötchen" gebildet haben. Entsprchend dem gesamten Herd lassen sich die Durchmesser auch für die erhabenste Struktur bestimmen.

(Kriterien 4 bis 11a) oder durch Befragung der Patienten (Kriterien 11b und 11c) erhoben. Bei der Herdbeschreibung (Kriterien 4 bis 11a) fanden neben dem Text insbesondere die Nahaufnahme mit beigefügtem Maßstab und die Schemazeichnung des Tumors Verwendung.

Einige Merkmale (Kriterien 6b, 7b, 9a-c, zum Teil 10b und 11a) beschreiben nicht den gesamten Herd, sondern beziehen

sich auf die "ERHABENSTE STRUKTUR DES HERDES", das heißt die vom Aspekt her weitgehend eigenständige Struktur des Herdes, die am stärksten über das Hautniveau erhaben ist (vgl. Abb. 2). Waren zwei oder mehr Strukturen etwa gleich stark über das Hautniveau erhaben, was sehr selten vorkam, so wurde die Struktur mit dem größten Durchmesser gewählt.

4) ART DER HERDZUSAMMENSETZUNG: Es wurden unterschieden:
a) MEHR ALS EINE ERHABENHEIT (nein - ja): Es wurde untersucht, ob der Herd höchstens eine oder mehr als eine Erhabenheit (weitgehend eigenständige Strukturen) aufwies.
b) ZUSÄTZLICHER FLACHER ANTEIL (nein - ja): Dieser durfte nur zusätzlich zu einer Erhabenheit angegeben werden und das Hautniveau um höchstens 2 mm überragen (Abb. 2).
c) "KNÖTCHEN" ALLSEITS VOM FLACHEN ANTEIL UMGEBEN (nein - ja): Bei 269 Herden, die aus genau einer Erhabenheit und einem zusätzlichen flachen Anteil bestanden, wurde gemäß Day et al. (25, 26) unterschieden, ob das "Knötchen" allseits von einem flachen Herdanteil umgeben war oder zum Teil an die gesunde Haut grenzte.

5) SATELLITEN (nein - ja). Außerdem wurden berücksichtigt:
a) Anzahl der Satelliten,
b) Abstand zum Primärherd (entferntester Satellit),
c) maximaler Durchmesser der größten Satellitenmetastase,
d) Erhabenheit der erhabensten Satellitenmetastase.

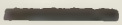
6) HORIZONTALE FORM (rundlich - oval - leicht unregelmäßig - stark unregelmäßig), und zwar
a) DES GESAMTEN HERDES sowie b) DER ERHABENSTEN STRUKTUR.

7) HORIZONTALE DURCHMESSER (Längs-/Quer-) UND FLÄCHE
a) DES GESAMTEN HERDES sowie b) DER ERHABENSTEN STRUKTUR.
Die Durchmesser wurden gemäß Abb. 2 bestimmt. Es wurde darauf geachtet, daß keine klinisch erkennbaren Naevusanteile mitgemessen wurden (z.B. in einem Fall ein ca. 10 x 3,5 cm großer Naevus pigmentosus et pilosus). Da es aber zum Teil schwierig war, bei einem Lentigo maligna-Melanom kli-

nisch das Melanom abzugrenzen, wurde generell der Lentigo maligna-Anteil mitgemessen.
Die Fläche wurde nach der Flächenformel der Ellipse berechnet ($\frac{\text{Längsdurchmesser}}{2} \times \frac{\text{Querdurchmesser}}{2} \times \pi$).

8) GRÖSSTE ERHABENHEIT DES HERDES: Sie ist die maximale Erhabenheit des Tumors (in mm) über dem Hautniveau (Abb. 2). Der genaue Wert war nur bei 89 (17,7 %) der 503 Fälle direkt im Text angegeben. Bei den anderen Patienten mußte die größte Erhabenheit auf den in den meisten Fällen etwa zweifach vergrößerten Schrägaufnahmen bestimmt werden. Da der Maßstab neben dem Herd - also in der horizontalen Ebene - lag, konnte die Erhabenheit nicht direkt abgelesen, sondern mußte abgeschätzt werden. Eine Orientierung war jeweils am Text möglich ("minimal erhaben", "erbsengroß", "kirschgroß", ...). Um den Schätzfehler möglichst klein zu halten, wurde die größte Erhabenheit (gE) möglichst genau folgenden Klassen zugeordnet:
$gE \leq 0 / 0 < gE < 1 / 1 \leq gE \leq 2 / 2 < gE \leq 4 / 4 < gE \leq 8 / 8 < gE \leq 14 / gE > 14$ (in mm).

9) WEITERE BESCHREIBUNG DER ERHABENSTEN STRUKTUR
Die Kriterien 4c, 6b, 7b, 8, 10b und 11a beschreiben schon verschiedene Aspekte der erhabensten Struktur.
a) PROFIL DER ERHABENSTEN STRUKTUR: Die verschiedenen Formen sind in Tab. 1 dargestellt.
b) KNOTIGE BESCHAFFENHEIT DER ERHABENSTEN STRUKTUR (nein - ja): Mit "knotig" wird beschrieben, daß mehrere Knötchen ineinander verbacken sind und vom Aspekt her eine Struktur bilden (Tab. 1).
Sowohl "a" als auch "b" wurden nur bei deutlich (≥1 mm) erhabenen Herden bestimmt.
c) OBERFLÄCHE DER ERHABENSTEN STRUKTUR (glatt - gepunzt - höckerig - warzig): Waren mehrere Ausprägungen nebeneinander vorhanden, so wurde die in der Reihenfolge zuletzt stehende verwandt. Erodierte, ulzerierte oder verkrustete Anteile wurden dabei nicht berücksichtigt.

Profil der erhabensten Struktur	knotige Beschaffenheit nein	ja
plateauartig		
konvex		
Übergangsformen: z.T. konvex / z.T. polypoid		
angedeutet polypoid (kein deutlicher Stiel)		
polypoid (deutlich gestielt)		

Tab. 1: Verschiedene Formen des Profils der erhabensten Struktur, jeweils mit und ohne knotiger Beschaffenheit der erhabensten Struktur.

10) VERSCHIEDENE "FARBLICHE" ASPEKTE

a) KLINISCHE ANZEICHEN FÜR REGRESSION (nein - ja): Dies waren weißliche oder stark aufgehellte Bezirke (in den Farbtönen Braun, Blau, Rosa und Grau), die nicht deutlich über das Hautniveau erhaben waren (19, 38, 45, 48). Vergleiche hierzu Abb. 2. Von der Regression war das sogenannte "Hofphänomen" abzugrenzen (19, 46, 48), welches bei nur einem Patienten vorgefunden wurde.

b) AMELANOTISCHER ANTEIL (nein - ja). Außerdem wurde der prozentuale Oberflächenanteil von amelanotischem Tumorgewebe (rosa, fleischfarben), bezogen auf den gesamten Herd bzw. die erhabenste Struktur, geschätzt (Text, Schemazeichnung und Fotografie des Herdes).

11) OBERFLÄCHENDEFEKTE wie Erosion, Ulzeration und Bluten (als klinischer Befund oder anamnestisch) mit den Klassen "nein" und "ja", je nachdem, ob keines oder mindestens eines der folgenden Basiskriterien a-c vorlag:
a) EROSION/ULZERATION ALS KLINISCHER BEFUND (nein - ja). Außerdem wurde der betroffene Oberflächenanteil (in %), bezogen auf den gesamten Herd bzw. die erhabenste Struktur, geschätzt (Text, Schemazeichnung und Fotografie des Herdes). Anmerkung: Da bei einem erheblichen Anteil der Patienten in der Krankengeschichte nicht zwischen Erosion und Ulzeration unterschieden wurde, mußten Erosion und Ulzeration zusammengefaßt werden.
b) ANAMNESTISCHE HINWEISE FÜR EROSION/ULZERATION (nein - ja) waren Angaben des Patienten wie Nässen des Herdes oder Tumorzerfall.
c) BLUTEN DES HERDES (nein - ja): in der Regel durch Befragung der Patienten, selten als klinischer Befund. Wurde eine Blutung im Zusammenhang mit einem Trauma angegeben, so handelte es sich immer um ein eher inadäquates Trauma (z.B. Scheuern der Kleidung, Kratzen mit den Fingernägeln, Abtrocknen nach dem Baden). Außerdem wurde zwischen einer geringen (seltenes Bluten, das im Zusammenhang mit einem Trauma angegeben wurde) und einer starken Blutungsneigung (häufiges, spontanes Bluten) unterschieden, sofern die Angaben im Krankenblatt zutrafen oder überhaupt vorhanden waren.

sonstige Kriterien

12) EXZISIONSABSTAND IM GESUNDEN (Abstand makroskopischer Tumorrand - Exzisionsrand) an der schmalsten Stelle in mm.

13) MANIFESTATIONSZEIT VON METASTASEN als Zeit von der Exzision des Herdes bis zum Auftreten von Metastasen in Monaten.

2.2.2 Histopathologische Kriterien

14) MELANOMTYPEN nach Clark et al. (18, 19) wurden aufgrund der Histologie, zum Teil unter Berücksichtigung klinischer

Aspekte, bestimmt: das superfiziell spreitende Melanom (SSM), das akrolentiginöse Melanom (ALM), das Lentigo maligna-Melanom (LMM) und das primär knotige Melanom (noduläres Melanom, NM).

15) INVASIONSTIEFEN nach Clark et al. (15): II (Durchbrechen der Basalmembran), III (Durchwachsen des Stratum papillare bis zur Grenze des Stratum reticulare), IV (Durchwachsen des Stratum reticulare) und V (Infiltration bis in das Subkutangewebe).

16) TUMORDICKE nach Breslow (11, 12) als maximaler vertikaler Abstand zwischen dem Stratum granulosum (falls nicht vorhanden, wurde die oberste Tumorzelle herangezogen) und der untersten Tumorzelle in mm.

17) MITOSEINDEX nach Schmoeckel und Braun-Falco (55), der als Anzahl der Mitosen/mm^2 definiert ist (bei einer untersuchten Fläche von 1,0 bis 1,5 mm^2).

18) PROGNOSTISCHER INDEX nach Schmoeckel und Braun-Falco (55), der als Produkt von Tumordicke und Mitoseindex definiert und dimensionslos ist.

2.3 Statistische und sonstige Methoden

Das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München stellte die Rechenanlage und die Computerprogramme zur Verfügung.

ANALYSE EINZELNER KRITERIEN: Es wurde in der Regel der χ^2-Test benutzt. Waren einzelne Klassen zu gering besetzt (Erwartungswerte kleiner als 5), so fanden der Exakte Fishertest (Vierfeldertafel) oder die 2-I-Statistiken (ab Sechsfeldertafel) Verwendung. Wenn der Test "signifikant" (Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 0{,}01$) oder nur "statistisch auffällig" war ($0{,}01 < P \leq 0{,}05$), so wurde der P-Wert und in allen anderen Fällen "nicht signifikant" angegeben. Anmerkung: $P<0{,}001$ bedeutet $0{,}00001 \leq P < 0{,}001$; $P \ll 0{,}001$ heißt $P<0{,}00001$.

Korrelationskoeffizienten (r) wurden zwischen stetigen Kriterien berechnet. Bei der größten Erhabenheit wurden die jeweiligen Klassenmitten verwandt. Der Korrelationskoeffizient wurde nur angegeben, wenn er von Null signifikant verschieden war ($P \leq 0{,}01$).

MULTIVARIATE ANALYSE (stepwise logistic regression): Das Programm stammte aus: BMDP Statistical Software, University of California Press, Berkeley, Los Angeles, London, 1981. Der Computer wählte von den angebotenen Kriterien (unabhängige Variablen x_i) die Kombination aus, welche im untersuchten Patientengut das Auftreten einer Metastase (abhängige Variable y=1) am besten "vorhersagen" konnte ("prädiktives Modell"). Im ersten Schritt wurde das Merkmal gewählt, welches als Einzelkriterium die größte Bedeutung für die Prognose zeigte (größter χ^2-Wert bzw. kleinster P-Wert). Schrittweise wurde dann jeweils derjenige der verbleibenden Parameter in das statistische Modell aufgenommen, welcher die meiste zusätzliche Information für die Vorhersage einer Metastasierung lieferte (Merkmal mit dem kleinsten P-Wert bei gleichzeitiger Berücksichtigung der bereits ausgewählten Kriterien). Der Rechengang wurde abgebrochen, sobald keines der verbleibenden Kriterien die Vorhersage einer Metastase wesentlich verbessern konnte, das heißt, daß keines der verbleibenden Merkmale die Aufnahmebedingung ($P<0{,}1$ bei gleichzeitiger Berücksichtigung der bereits ausgewählten Kriterien) erfüllen konnte. Ein bereits ausgewählter Parameter (ebenso das im ersten Schritt ausgewählte Kriterium) konnte aus dem Modell ausgeschlossen werden, sobald durch andere in das Modell aufgenommene Merkmale seine Bedeutung für die Prognose sank (Ausschlußbedingung: $P>0{,}15$). Der Regressionsanalyse lag folgende Formel zugrunde:

$$P(y=1/x^*) = \frac{e^{\alpha+\Sigma\beta_i x_i}}{1+e^{\alpha+\Sigma\beta_i x_i}} \quad .$$

$P(y=1/x^*)$ ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Metastase bei einer bestimmten Kombination x^* der Merkmalsausprägungen. β_i ist der Regressionskoeffizient des entspre-

chenden Kriteriums x_i, α ist eine Konstante (15).

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ASPEKTE EINER PROGNOSTISCHEN KLASSIFIKATION: Für eine prognostische Klassifikation wurden folgende Mindestanforderungen vorgegeben (qualitative Aspekte): Eine Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko sollte weniger als 10 % Metastasen besitzen; eine Gruppe mit hohem Metastasierungsrisiko sollte mehr als 70 % Metastasen aufweisen.
Die prognostische Klassifikation sollte möglichst viele der erscheinungsfreien Fälle bzw. der Metastasenfälle in der Gruppe mit niedrigem bzw. hohem Metastasierungsrisiko enthalten (quantitativer Aspekt). Die prognostische Klassifikation sollte jedoch in der Praxis anwendbar sein und dürfte deshalb nicht zu kompliziert sein (qualitativer Aspekt).

3 ERGEBNISSE

3.1 Die Bedeutung der untersuchten klinischen Kriterien für die Prognose

Um die Ergebnisse besser verständlich zu machen, werden drei wichtige Tabellen mit kurzen Erläuterungen vorangestellt, auf die in den folgenden Darstellungen laufend Bezug genommen wird. Erst dann werden die einzelnen Kriterien und ihre Bedeutung für das Auftreten bzw. Ausbleiben von Metastasen (Prognose) abgehandelt.

Die klinischen Kriterien wurden in einer multivariaten Analyse ("stepwise logistic regression"; Tab. 2) untersucht. Ausgeschlossen wurden einzelne Merkmale, die aufgrund einer "Voranalyse" mit Hilfe des χ^2-Testes keine Bedeutung für die Prognose erwarten ließen (zum Teil nicht in Tab. 2 enthalten).

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse besitzt die
größte Erhabenheit des Herdes
den größten Einfluß auf die Prognose (kleinster P-Wert in Tab. 2; größter Unterschied der Regressionskoeffizienten in Tab. 3). Daneben erbringen 6 weitere klinische Kriterien zusätzliche Information für die Bewertung des Metastasierungsrisikos, obwohl sie zum Teil von der größten Erhabenheit des Herdes (P-Wert in Klammern) und auch zum Teil untereinander signifikant abhängig sind:

Lokalisation des Herdes (n.s.),
mehr als eine Erhabenheit (n.s.),
Satelliten (n.s.),
Durchmesser der erhabensten Struktur ($P \ll 0{,}001$),
plateauartiges Profil ($P \ll 0{,}001$),
Oberflächendefekte wie Erosion, Ulzeration und Bluten (anamnestisch oder klinischer Befund; $P \ll 0{,}001$).

Weitere klinische Merkmale zeigen zwar als Einzelkriterium einen statistisch auffälligen oder sogar signifikanten Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit, sind aber

Tab. 2: Ergebnisse der multivariaten Analyse ("stepwise logistic regression" mit der abhängigen Variablen "Metastasen - ja"): Für die prognostisch relevanten klinischen Kriterien sind die P-Werte angegeben (N=503).

N=503 K R I T E R I U M	EINZELNES KRITERIUM P=	MULTIVARIATE ANALYSE P=
1) Alter des Patienten	n.s.	-
2) Geschlecht	0,0000	-
3) Lokalisation des Herdes	0,0000	0,0001
4a) mehr als eine Erhabenheit	0,0408	0,0676
5) Satelliten	0,0083	0,0492
7) (Längs-) Durchmesser		
a) des gesamten Herdes	0,0000	-
b) der erhabensten Struktur	0,0000	0,0077
8) größte Erhabenheit des Herdes	0,0000	0,0000
9a) Profil der erhab. Struktur		
plateauartig	0,0068	0,0358
konvex	n.s.	ø
Übergangsformen	0,0000	-
polypoid	0,0000	-
9b) knotige Beschaffenheit der erhabensten Struktur	0,0000	-
9c) Oberfläche der erhab. Struktur	0,0006	-
10a) Regression	n.s.	ø
10b) amelanotischer Anteil	0,0394	-
11) Oberflächendefekte (=a+b+c)	0,0000	0,0017
a) Erosion/Ulzeration als klinischer Befund	0,0000	-
b) anamnestische Hinweise für Erosion/Ulzeration	0,0000	ø
c) Bluten des Herdes	0,0000	-

ø in der multivariaten Analyse nicht untersucht

- ohne Bedeutung für die Prognose (multiv. Analyse): P≥0,1

	KRITERIUM	Klassen		Regressionskoeffizient β_i
3)	Lokalisation des Herdes	Kopf/Hals		-0,422
		obere Extremität		-0,728
		untere Extremität		-0,641
		Stammvorderseite		+0,250
		Stammhinterseite		+0,557
		Fußsohle		+0,984
4a)	mehr als eine Erhabenheit	nein		0
		ja		+0,704
5)	Satelliten	nein		0
		ja		+0,856
7b)	Durchmesser der erhabensten Struktur	in mm	x	+0,042
8)	größte Erhabenheit des Herdes	<1 mm		-1,567
		1-2 mm		-0,150
		>2-4 mm		+0,624
		>4 mm		+1,093
9a)	Profil der erhabensten Struktur: plateauartig	nein		0
		ja		-1,106
11)	Oberflächendefekte (Erosion, Ulzeration, Bluten; anamnestisch oder als Befund)	nein		0
		ja		+0,746
	KONSTANTE α			-1,179

$$\text{Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen} = \frac{e^{\alpha+\sum\beta_i x_i}}{1+e^{\alpha+\sum\beta_i x_i}}$$

Tab. 3: Ergebnisse der multivariaten Analyse ("stepwise logistic regression"): Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Metastasen läßt sich für jeden Melanomherd nach obiger Formel berechnen ("prädiktives Modell"). Bei klassifizierten Merkmalen (Lokalisation, ...) setzt man den Regressionskoeffizienten β_i der entsprechenden Ausprägung (Klasse) ein (x_i=1); bei stetigen Merkmalen (Durchmesser) wird der Regressionskoeffizient β_i multipliziert mit dem jeweiligen Zahlenwert (für x_i) eingesetzt.

(Anmerkung: Bei prognostisch günstiger/ungünstiger Ausprägung eines Merkmals besitzt β_i ein negatives/positives Vorzeichen.)

Geschlecht (N=503) 2)	Durchmesser des ges. Herdes (N=503) 7a)	Profil der erhab. Struktur (N=432) 9a)	knotige Beschaffenheit (N=405) 9b)	Oberfläche (N=503) 9c)	amelanotischer Anteil (N=503) 10b)		
1%	1%	1%	1%	5%	5%	3)	Lokalisation des Herdes
ns	1%	5%	ns	5%	5%	4a)	mehr als eine Erhabenheit
ns	ns	ns	ns	ns	ns	5)	Satelliten
5%	1%	1%	1%	1%	ns	7b)	Durchmesser der erhabensten Struktur
1%	1%	1%	1%	1%	1%	8)	größte Erhabenheit
ns	ns			5%	ns	9a)	Profil der erhabensten Struktur: plateauartig
ns	1%	1%	ns	1%	1%	11)	Oberflächendefekte

1% = signifikant ($P \leq 0{,}01$)

5% = statistisch auffällig ($0{,}01 < P \leq 0{,}05$)

ns = nicht signifikant ($P > 0{,}05$)

Tab. 4: Klinische Kriterien, die als Einzelkriterium eine Bedeutung für die Prognose zeigen (signifikant bzw. nur statistisch auffällig), nicht jedoch in der multivariaten Analyse: Es werden die Abhängigkeiten dieser Parameter ("Spalten") von den 7 prognostisch relevanten klinischen Kriterien ("Zeilen") dargestellt.

weitgehend bedeutungslos, wenn obengenannte 7 prognostisch relevante klinische Kriterien berücksichtigt werden. Dies läßt sich durch vielfältige Abhängigkeiten der verschiedenen Parameter untereinander erklären (vgl. Tab. 4), auf die natürlich nicht alle eingegangen werden kann.

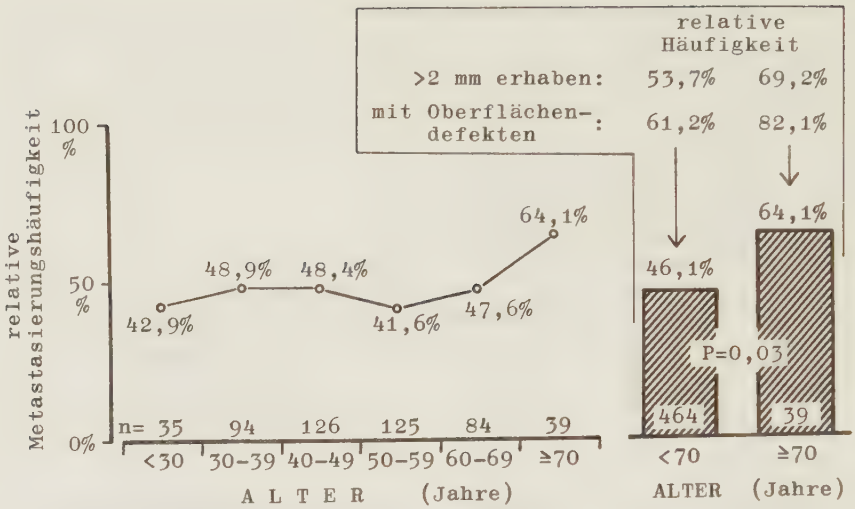


Abb. 3: Relative Metastasierungshäufigkeiten in den verschiedenen Altersklassen (N=503). Der Anstieg der Metastasierungshäufigkeit im höheren Alter (≥70 Jahre) läßt sich durch eine Anhäufung prognostisch ungünstiger Merkmale erklären (>2 mm erhaben: n.s.; mit Oberflächendefekten: P= 0,0097).

1) Alter des Patienten

Die Alters- und Geschlechtsverteilung im untersuchten Patientengut wurde bereits in Abb. 1 dargestellt.

Die Metastasierungshäufigkeiten in den verschiedenen Altersklassen lassen einen Anstieg im höheren Alter (≥70 Jahre) erkennen (Abb. 3). Dieser Anstieg ist jedoch nur statistisch auffällig (P=0,03) und läßt sich außerdem durch eine Anhäufung prognostisch ungünstiger Merkmale erklären (vgl. hierzu Abb. 3). Die multivariate Analyse zeigt ebenso, daß das Alter des Patienten keinen Einfluß auf die Prognose ausübt (Tab. 2).

2) Geschlecht

Auffallend ist, daß das weibliche Geschlecht nicht nur häu-

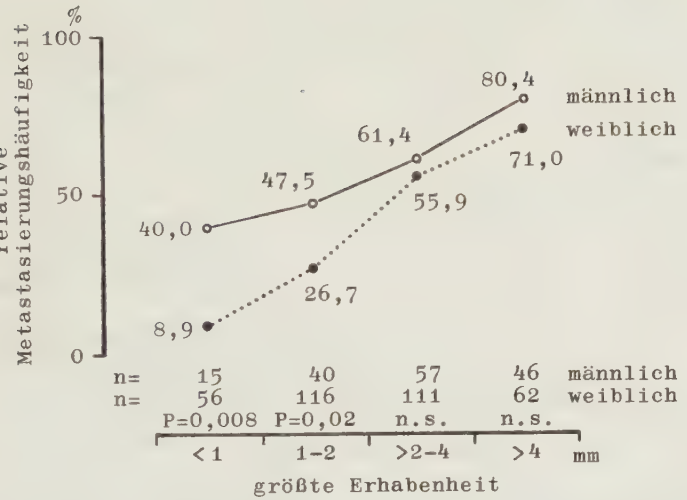


Abb. 4: Relative Metastasierungshäufigkeiten beider Geschlechter auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (N=503).

figer betroffen ist als das männliche Geschlecht (68,6 % Frauen und 31,4 % Männer unter den 503 Patienten), sondern daß Frauen auch eine signifikant günstigere Prognose als Männer besitzen (41,2 % bzw. 61,4 % der Fälle mit Metastasen, n= 345 bzw. 158; $P \ll 0{,}001$).

Wird bezüglich der verschiedenen Erhabenheiten unterschieden (Abb. 4), so verläuft die Kurve der relativen Metastasierungshäufigkeiten bei den Frauen zwar stets unterhalb der entsprechenden Kurve der Männer, deutlichere Unterschiede ergeben sich jedoch nur für die Erhabenheiten "<1 mm" und "1-2 mm". Wird neben der Erhabenheit außerdem die Lokalisation des Herdes berücksichtigt (Abb. 5), so läßt sich die Tendenz einer günstigeren Prognose der Frauen nicht mehr nachweisen. Daneben zeigen die Ergebnisse der multivariaten

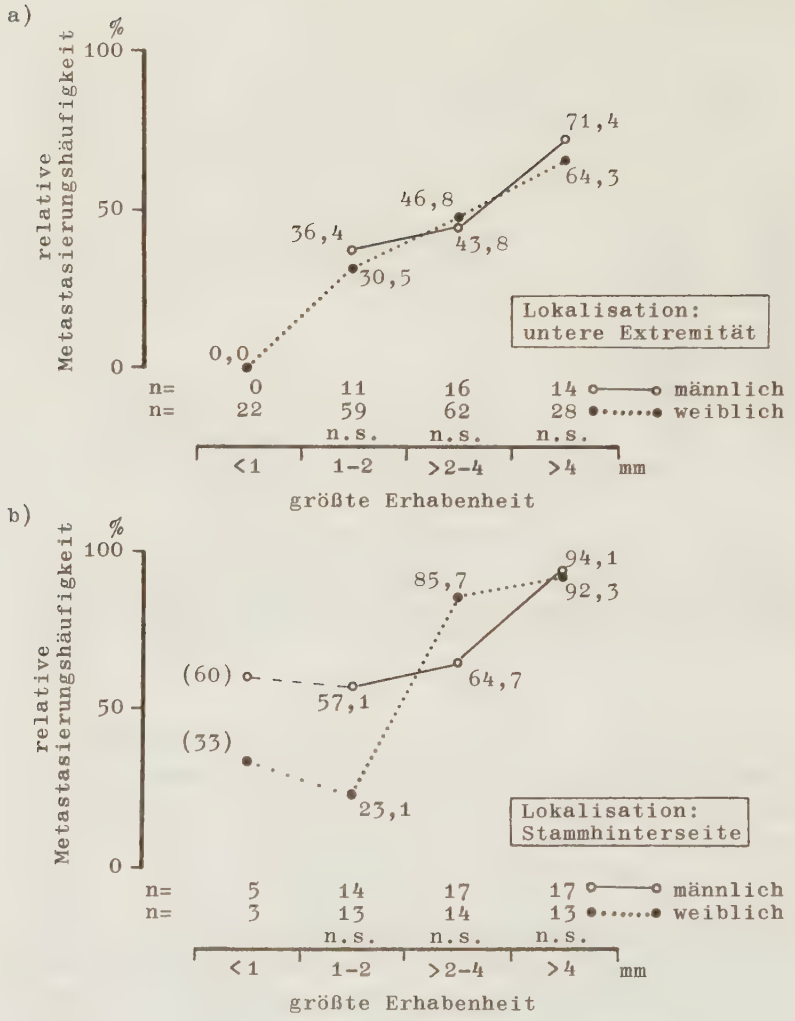


Abb. 5: Relative Metastasierungshäufigkeiten beider Geschlechter auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen; im Gegensatz zu Abb. 4 wird hier noch bezüglich der beiden häufigsten Lokalisationen unterschieden, und zwar in

a) Lokalisation an der unteren Extremität (N=212) und in

b) Lokalisation an der Stammhinterseite (N=96).

Analyse (Tab. 2), daß das Geschlecht keinen Einfluß auf die Metastasierungshäufigkeit ausübt. Die günstigere Prognose der Frauen läßt sich im wesentlichen dadurch erklären, daß die Tumoren der Frauen weniger häufig stark erhaben sind (>2 mm erhaben sind nur 50,1 % der Tumoren gegenüber 65,2 % bei den Männern; P=0,005) und relativ häufig die prognostisch günstige Extremitätenlokalisation und relativ selten die prognostisch ungünstige Stammlokalisation aufweisen (bei den Männern ist dies gerade umgekehrt). Die unterschiedliche Lokalisationsverteilung beider Geschlechter ($P \ll 0{,}001$) ist in Abb. 6 dargestellt.

3) Lokalisation des Herdes

Abb. 6 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Lokalisationen unter den 503 Fällen. Auf die Geschlechtsunterschiede bezüglich der Lokalisation wurde schon im letzten Abschnitt eingegangen.
Stärker erhabene Tumoren kommen an der Stammhinterseite etwas häufiger vor, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Abb. 7).

Die verschiedenen Lokalisationen zeigen signifikant unterschiedliche Metastasierungshäufigkeiten ($P \ll 0{,}001$; Abb. 7). Dies läßt sich besonders dann feststellen, wenn die Erhabenheit zusätzlich berücksichtigt wird (signifikant auf 3 der 4 Erhabenheitsstufen; Abb. 8): Dabei metastasieren die Herde am Stamm häufiger als die Tumoren an den Extremitäten, während die Herde auf der Fußsohle noch häufiger metastasieren als die am Stamm. Die Tumoren im Kopf-/Halsbereich zeigen auf 3 von 4 Erhabenheitsstufen (deutlich erhabene Herde) eine ähnlich günstige Prognose wie die Herde mit Extremitätenlokalisation; nur bei flachen Herden (<1 mm erhaben) besitzt die Lokalisation im Kopf-/Halsbereich eine ähnlich ungünstige Prognose wie die Fußsohlenlokalisation.
Unter den flachen Tumoren kommen die prognostisch ungünstigen großen Herddurchmesser (≥15 mm) bei der Lokalisation im Kopf-/Halsbereich etwas häufiger vor als bei der Extremitä-

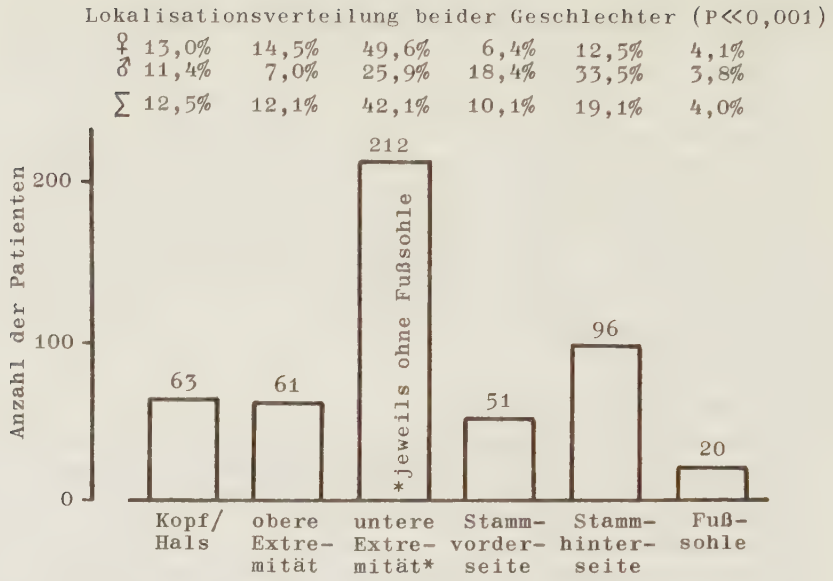


Abb. 6: Lokalisationsverteilung aller 503 Patienten und nach Geschlechtern getrennt (oben eingeblendet).

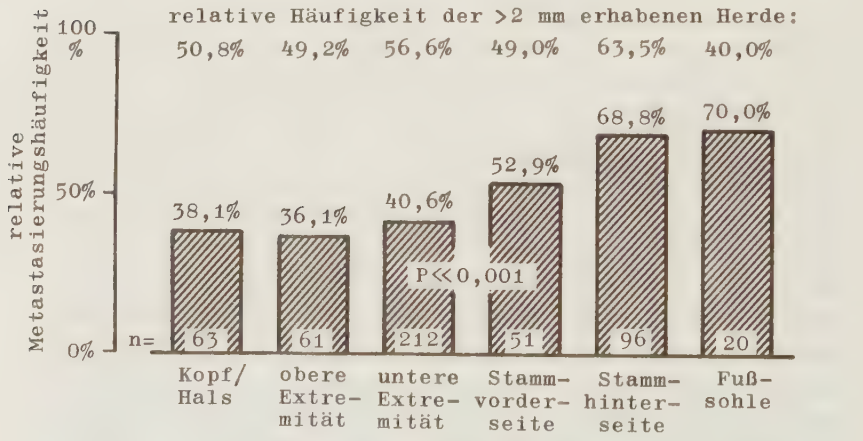


Abb. 7: Relative Metastasierungshäufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen (N=503); oben ist für jede Lokalisation die Häufigkeit der stark (>2 mm) erhabenen Herde eingeblendet (Unterschied nicht signifikant).

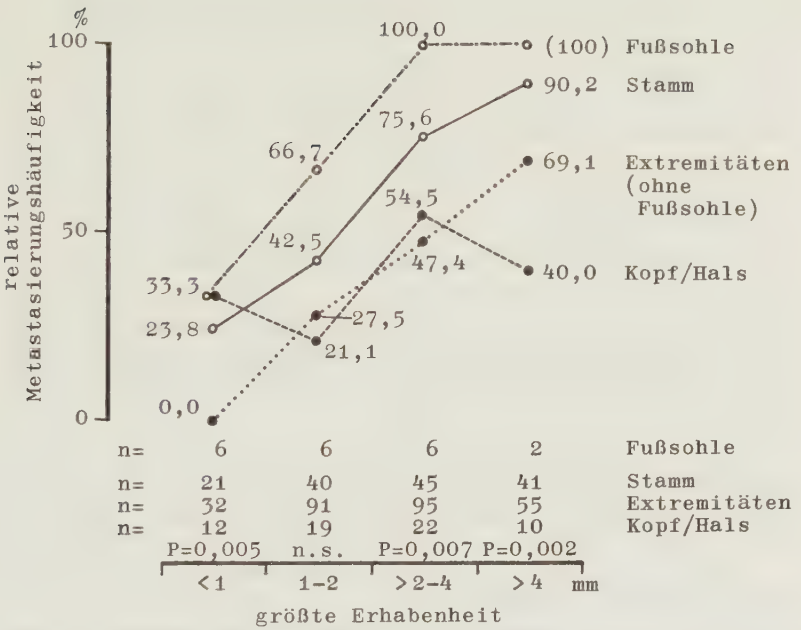


Abb. 8: Relative Metastasierungshäufigkeiten der verschiedenen Lokalisationen unter Berücksichtigung der Erhabenheit (N=503). Obere und untere Extremität (ohne Fußsohle!) wurden ebenso wie die Stammvorder- und Stammhinterseite zusammengefaßt, da sich keine Unterschiede bezüglich der Metastasierungshäufigkeit feststellen ließen (vgl. auch die entsprechenden Regressionskoeffizienten in Tab. 3).

tenlokalisation (66,7 % bzw. 40,6 % der Herde, n= 12 bzw. 32; nicht signifikant). Schließt man Fälle mit Risikofaktoren wie Oberflächendefekte (Erosion, Ulzeration, Bluten) und Satelliten aus, so metastasieren die flachen Tumoren mit großem Herddurchmesser (≥15 mm) im Kopf-/Halsbereich immer noch häufiger als an den Extremitäten (42,9 % bzw. 0,0 % Metastasen, n= 7 bzw. 9). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant; für eine sichere Beurteilung sind die Fallzahlen allerdings zu gering.

Die Lokalisation des Herdes befindet sich unter den 7 pro-

(N=503)

Anzahl der Erhabenheiten	größte Erhabenheit (mm) <1	1-2	>2-4	>4
höchstens eine	16,9% (65)	30,3% (145)	56,1% (148)	73,5% (98)
mehr als eine	0,0% (6)	54,5% (11)	70,0% (20)	90,0% (10)
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 5: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) der Herde mit höchstens einer bzw. mit mehr als einer Erhabenheit auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (Fallzahlen in Klammern).

gnostisch relevanten klinischen Kriterien, die aufgrund der multivariaten Analyse ermittelt wurden (Tab. 2 und 3).

4) Art der Herdzusammensetzung

a-b) Anzahl der Erhabenheiten, zusätzlicher flacher Anteil

Es lassen sich hier 4 Typen der Herdzusammensetzung unterscheiden, die einschließlich ihrer Häufigkeiten aus Tab. 9 zu entnehmen sind.

Herde mit mehr als einer Erhabenheit metastasieren etwas häufiger als Herde mit nur einer oder keiner Erhabenheit (61,7 % bzw. 46,1 % der Fälle weisen Metastasen auf, n= 47 bzw. 456). Der Unterschied ist jedoch nur statistisch auffällig (P=0,04). Wird zusätzlich die größte Erhabenheit berücksichtigt (Tab. 5), so lassen sich bei deutlich (≥1 mm) erhabenen Tumoren wieder etwas höhere Metastasierungshäufigkeiten für die Herde mit mehr als einer Erhabenheit feststellen (jedoch nicht signifikant). Bei den flachen Tumoren dagegen metastasieren die Herde mit mehr als einer Erhabenheit sogar weniger häufig als die Herde mit höchstens einer Erhabenheit (allerdings nicht signifikant).
Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigen, daß Tumoren

mit mehr als einer Erhabenheit häufiger metastasieren als Tumoren mit nur einer oder keiner Erhabenheit (Tab. 2 und 3).

Die Bedeutung des flachen Anteils zusätzlich zu einem "Knötchen" wurde bei 456 Herden mit höchstens einer Erhabenheit untersucht. Herde mit einem flachen Anteil metastasieren etwa genauso häufig wie Herde ohne diesen (46,5 % bzw. 45,5 % der Fälle mit Metastasen, n= 269 bzw. 187; nicht signifikant). Auch wenn die größte Erhabenheit des Herdes berücksichtigt wird, läßt sich kein Unterschied feststellen (vgl. die Ergebnisse von Kriterium 7).

c) "Knötchen" allseits von einem flachen Herdanteil umgeben

Bei 269 Herden, die aus genau einer Erhabenheit ("Knötchen") und einem zusätzlichen flachen Anteil bestanden, wurde unterschieden, ob das "Knötchen" allseits vom flachen Herdanteil umgeben wurde oder zum Teil an die gesunde Haut grenzte. Die relativen Metastasierungshäufigkeiten sind 38,7 % bzw. 49,7 % (n= 80 bzw. 189). Der Unterschied ist allerdings nicht signifikant und läßt sich außerdem durch einen unterschiedlich hohen Anteil an stark erhabenen Herden erklären (>2 mm erhaben sind 42,5 % bzw. 61,4 % der Herde; P=0,004).

5) Satelliten

Satelliten kamen bei 33 (6,6 %) der 503 Patienten vor. Für die verschiedenen Erhabenheitsstufen des Primärherdes (<1 mm/1-2 mm/>2-4 mm/>4 mm) lassen sich folgende Häufigkeiten angeben: 5,6 %/3,8 %/10,1 %/5,6 % der Fälle weisen Satelliten auf. Bei der Erhabenheit ">2-4 mm" kommen Satelliten etwa doppelt so häufig vor wie bei den anderen Erhabenheiten (statistisch nicht signifikant); eine Zunahme der Häufigkeit von Fällen mit Satelliten bei einer Zunahme der Erhabenheit des Primärherdes läßt sich nicht feststellen.

Fälle mit Satelliten metastasieren signifikant häufiger als

(N=503)	größte Erhabenheit (mm)			
SATELLITEN	<1	1-2	>2-4	>4
nein	14,9% (67)	29,3% (150)	57,0% (151)	74,5% (102)
ja	(25%) (4)	100,0%* (6)	64,7% (17)	83,3% (6)
		P<0,001	n.s.	n.s.

* Die hohe Metastasierungsrate läßt sich nicht durch besonders große Abstände der Satelliten vom Primärherd erklären.

Tab. 6: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) der Fälle mit bzw. ohne Satelliten auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (Fallzahlen in Klammern).

Fälle ohne Satelliten (69,7 % bzw. 46,0 % der Fälle mit Metastasen, n= 33 bzw. 470; P=0,008). Berücksichtigt man die verschiedenen Erhabenheiten der Primärherde (Tab. 6), so sind die Unterschiede zum Teil nicht mehr so deutlich (Erhabenheiten ">2-4 mm" und ">4 mm").
Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse (Tab. 2 und 3) bedeutet das Vorhandensein von Satelliten eine Verschlechterung der Prognose.

Die Kriterien, die die Satelliten selbst beschreiben, sind in Tab. 7 dargestellt. Über die Bedeutung der einzelnen Merkmale für die Prognose lassen sich keine sicheren Aussagen machen, da die Fallzahlen sehr klein sind. Am ehesten besitzt der Abstand der Satelliten vom Primärherd eine Bedeutung, und zwar scheint entscheidend zu sein, ob der Abstand ≤10 mm oder >10 mm ist (63,0 % bzw. 100,0 % der Fälle mit Metastasen, n= 27 bzw. 6; nicht signifikant). Hohe Metastasierungshäufigkeiten bei den Kriterien "Durchmesser" und "Erhabenheit" lassen sich durch eine Anhäufung von Satelliten mit einem großen Abstand zum Primärherd er-

(N=33)

Beschreibung der Satelliten		Anzahl der Fälle ohne Metastasen	Anzahl der Fälle mit Metastasen	relative Metastasierungshäufigkeit
Anzahl der Satelliten	1	4	8 (1)*	66,7%
	2	3	6 (2)*	66,7%
	3-4	1	6 (2)*	85,7%
	≥5	2	3 (1)*	(60%)
Abstand vom Primärherd	<5mm	6	11	64,7%
	5-10mm	4	6	60,0%
	>10mm**	0	6	100,0%
größter Durchmesser	<5mm	8	18 (2)*	69,2%
	5-10mm	2	3 (2)*	(60%)
	>10mm	0	2 (2)*	(100%)
größte Erhabenheit	0mm	5	10 (1)*	66,7%
	≤2mm	5	12 (4)*	70,6%
	>2mm	0	1 (1)*	(100%)

* Anzahl der Fälle mit einem Abstand der Satelliten vom Primärherd von >10 mm

** Wertebereich: 13-35 mm; Mittelwert: 22 mm

Tab. 7: Verschiedene Kriterien, die Satelliten beschreiben (N=33).

klären. Bei der Anzahl der Satelliten fällt die Metastasierungsrate bei großen Werten (≥5) wieder ab.

6) Horizontale Form des gesamten Herdes und der erhabensten Struktur

Für den gesamten Herd (allerdings nicht signifikant) und insbesondere für die erhabenste Struktur (signifikant) gilt: Unregelmäßige horizontale Formen metastasieren etwas weniger häufig als rundlich-ovale Formen (Tab. 8). Die Unterschiede

(N=503)

HORIZONTALE FORM	gesamter Herd		erhabenste Struktur		
	Metastasen	>2 mm erhaben	Metastasen		>2 mm erhaben
rundlich	48,0% (148)	57,4%	49,0% (241)	49,9% (443)	60,0%
oval	49,5% (222)	59,9%	51,0% (202)		
leicht unregelmäßig	44,9% (118)	45,8%	30,8% (52)	30,0% (60)	16,7%
stark unregelmäßig	33,3% (15)	26,7%	25,0% (8)		
	n.s.	P=0,014	P=0,03	P=0,004	P≪0,001

Tab. 8: Horizontale Formen des gesamten Herdes bzw. der erhabensten Struktur: Es werden die relativen Metastasierungshäufigkeiten (Fallzahlen in Klammern) und die relativen Häufigkeiten der stark (>2 mm) erhabenen Tumoren angegeben.

lassen sich im wesentlichen dadurch erklären, daß die stark erhabenen Tumoren bei der unregelmäßigen Form entsprechend weniger häufig vorkommen (Tab. 8).
Auch die multivariate Analyse (Tab. 2) zeigt, daß es für die Prognose unwesentlich ist, ob die erhabenste Struktur eine rundlich-ovale oder unregelmäßige horizontale Form besitzt.

7) Horizontale Durchmesser (Längs-/Quer-) und Fläche des gesamten Herdes und der erhabensten Struktur

Folgendes gilt sowohl für den gesamten Herd als auch für die erhabenste Struktur:
Längsdurchmesser sowie Querdurchmesser und Fläche zeigen jeweils einen signifikanten Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit (P≪0,001; Abb. 9). Zwischen Längsdurchmesser und Querdurchmesser, und somit auch zwischen Längsdurchmesser und Fläche (diese wurde aus beiden Durchmessern berechnet), besteht jeweils ein sehr enger Zusammenhang

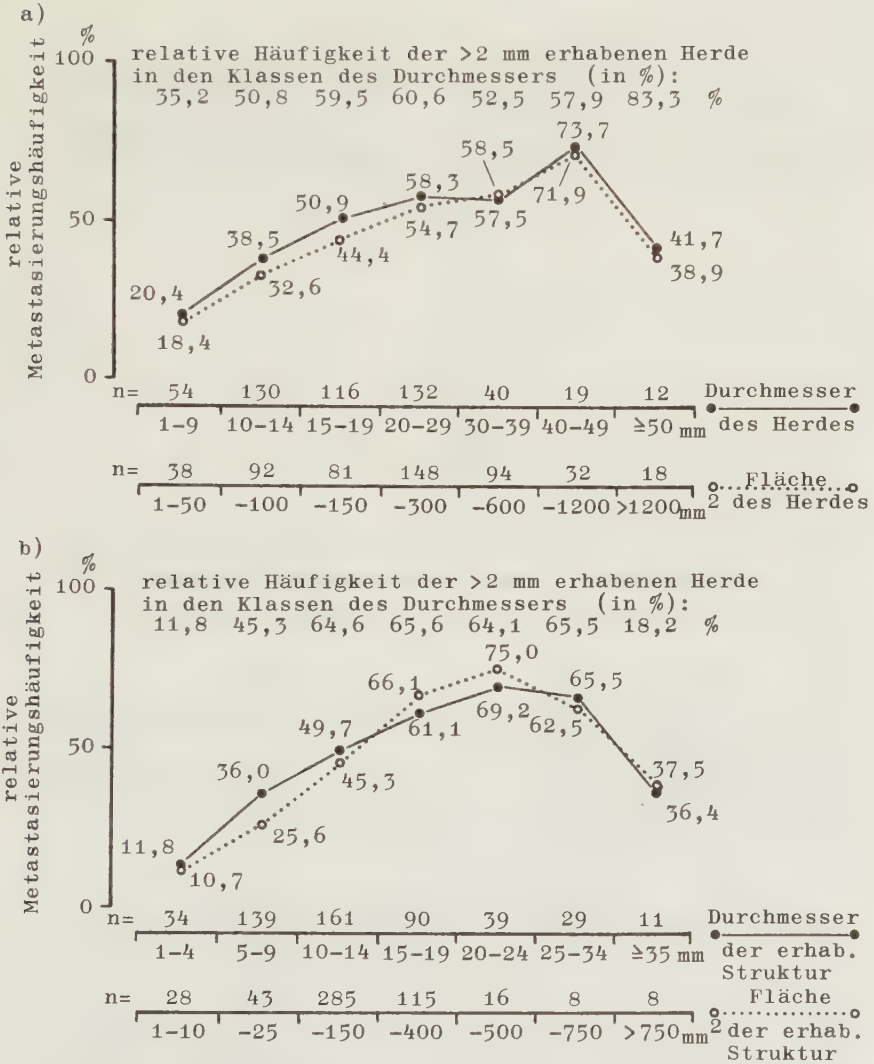


Abb. 9: Relative Metastasierungshäufigkeiten des (Längs-) Durchmessers und der Fläche in a) für den gesamten Herd und in b) für die erhabenste Struktur. Die Häufigkeit der stark (>2 mm) erhabenen Herde wird jeweils für die Durchmesser angegeben; für die Flächen sind die Zahlen ähnlich.
Im untersuchten Patientengut (503 Fälle) sind die Wertebereiche für den Durchmesser des gesamten Herdes 3-75 mm und für den der erhabensten Struktur 2-55 mm.

ART DER HERD-ZUSAMMENSETZUNG	Häufigkeit unter den 503 Fällen	Korrelationskoeffizienten beider Durchmesser*	beider Flächen*
S u m m e	503 (100,0%)	+0,49	+0,51
höchstens eine Erhabenheit:			
ohne flachem Anteil	187 (37,2%)	+1,00	+1,00
mit flachem Anteil	269 (53,5%)	+0,50	+0,56
mehr als eine Erhabenheit:			
ohne flachem Anteil	2 (0,4%)		
mit flachem Anteil	45 (8,9%)	+0,39	±

*(des gesamten Herdes und der erhabensten Struktur)

± = von Null nicht signifikant verschieden ($P \leq 0,01$)

Tab. 9: Zusammenhang des (Längs-) Durchmessers bzw. der Fläche des gesamten Herdes mit demjenigen bzw. derjenigen der erhabensten Struktur unter Berücksichtigung der Art der Herdzusammensetzung.
(Anmerkung: Ein Herd, der nicht über das Hautniveau erhaben war, wurde als "höchstens eine Erhabenheit" und "ohne flachem Anteil" eingeordnet. "Mit flachem Anteil" wurde immer nur zusätzlich zu einer Erhabenheit angegeben.)

(Korrelationskoeffizient $r \geq +0,87$). Dies gilt in gleicher Weise für rundlich-ovale wie für unregelmäßig geformte Herde bzw. erhabenste Strukturen. Da der Längsdurchmesser deshalb als ein vereinfachtes Maß für die Fläche gelten kann (vgl. hierzu Abb. 9), werden die weiteren Untersuchungen (ebenso die multivariate Analyse) auf den Längsdurchmesser beschränkt.

In Abb. 9 werden die Metastasierungshäufigkeiten des Längsdurchmessers und der Fläche sowohl für den gesamten Herd als auch für die erhabenste Struktur des Herdes dargestellt. Mit zunehmendem Durchmesser nimmt jeweils auch die Metasta-

DURCHMESSER (mm)	größte Erhabenheit (mm) <1	1-2	>2-4	>4
des gesamten Herdes **				
<15	6,5% (31)			
15-19	16,7% (12)			
20-24	18,2% (11)			
≥25	29,4% (17)			
des "Knötchens" **				
<5		16,7% (18)	(25%) (4)	(0)
5- 9		24,1% (54)	51,8% (56)	71,4% (7)
10-14		40,0% (45)	52,0% (75)	75,9% (29)
≥15		41,0% (39)	84,8% (33)	75,0% (72)

** Für flache Herde (<1 mm erhaben) benutzt man den Durchmesser des gesamten Herdes, für deutlich (≥1 mm) erhabene Tumoren den Durchmesser der erhabensten Struktur ("Knötchen").

Tab. 10: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) des (Längs-) Durchmessers auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (Fallzahlen in Klammern).

sierungshäufigkeit zuerst zu und fällt dann bei sehr großen Durchmessern wieder ab. Bei der erhabensten Struktur, nicht jedoch beim gesamten Herd, läßt sich die Abnahme der Metastasierungshäufigkeit bei sehr großen Durchmessern durch

eine Abnahme des Anteils an stark (>2 mm) erhabenen Herden erklären. Entsprechendes gilt auch für die Flächen des gesamten Herdes und der erhabensten Struktur.

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse (Tab. 2) besitzt der Längsdurchmesser der erhabensten Struktur eine Bedeutung für die Prognose, jedoch nicht der Längsdurchmesser des gesamten Herdes.
Untersucht man den Zusammenhang beider Längsdurchmesser (Tab. 9), so stellt man eine mittelstarke Korrelation fest (Korrelationskoeffizient r=+0,49). Bei 187 (37,2 %) der 503 Fälle sind beide Längsdurchmesser identisch. Bei 269 (53,5 %) der 503 Herde, die aus genau einer Erhabenheit und einem flachen Anteil bestehen (beide Längsdurchmesser sind also verschieden!), ergibt sich ein auffallend enger Zusammenhang (r=+0,50). Entsprechendes gilt für die Flächen. Bei 45 Herden, die aus mehr als einer Erhabenheit und einem flachen Anteil bestehen, läßt sich für beide Durchmesser noch ein deutlicher Zusammenhang feststellen, nicht jedoch für beide Flächen (relativ kleine Fallzahl!).

In Tab. 10 sind die Metastasierungshäufigkeiten des Durchmessers auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen dargestellt. Für flache Tumoren (<1 mm erhaben) verwendet man den Durchmesser des gesamten Herdes, für deutlich (≥1 mm) erhabene Tumoren den Durchmesser der erhabensten Struktur ("Knötchen").

8) Größte Erhabenheit des Herdes

Die Erhabenheiten der 503 untersuchten Melanomherde lagen in einem Bereich von 0 mm bis etwa 20 mm.
Die Metastasierungshäufigkeiten der 7 untersuchten Erhabenheitsstufen sind aus Abb. 10a zu entnehmen: Zwischen nicht (0 mm) und nur minimal (<1 mm) erhabenen Tumoren läßt sich kein Unterschied feststellen (17,6 % bzw. 14,8 % Metastasen, n= 17 bzw. 54; nicht signifikant). In dem Bereich von 1 mm bis 4 mm nimmt die Metastasierungshäufigkeit stark zu und nähert sich dann bei den Erhabenheiten von mehr als 4 mm asymptotisch einem Wert um 80 % an.

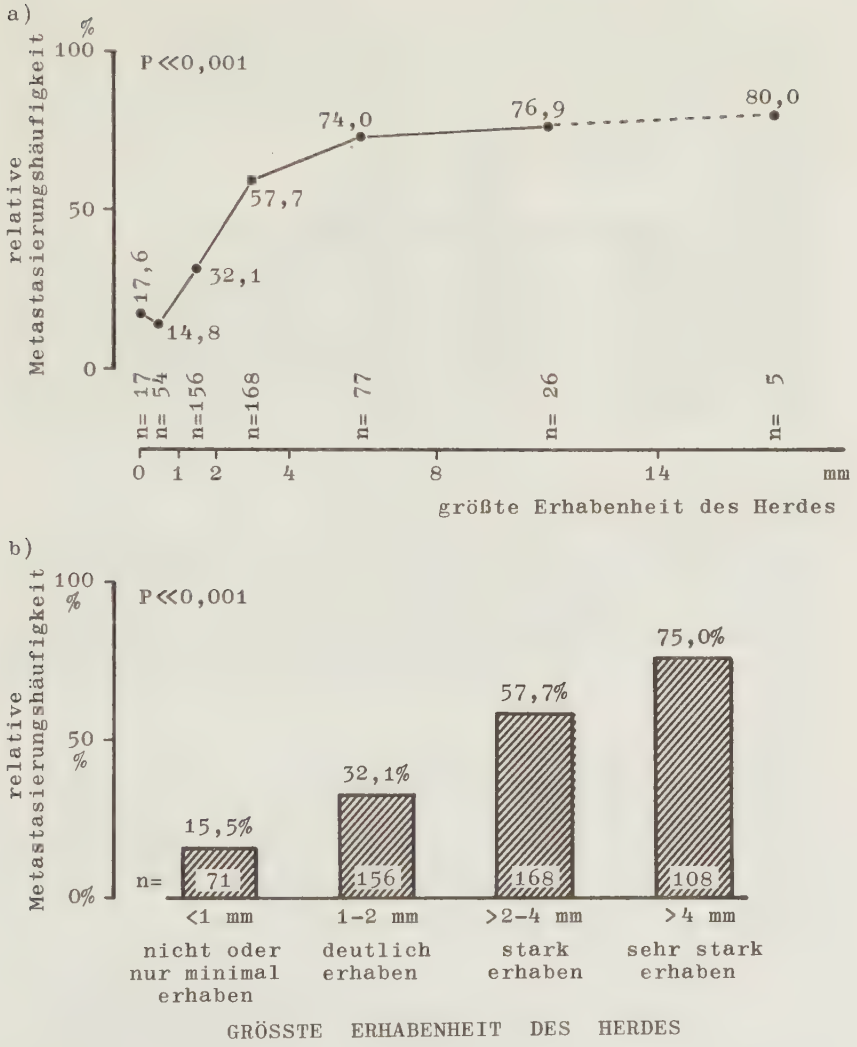


Abb. 10: Metastasierungshäufigkeiten der verschiedenen Erhabenheiten, und zwar in a) der 7 untersuchten Klassen und in b) der 4 prognostisch relevanten Klassen (N=503).

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse besitzt von den untersuchten klinischen Kriterien die Erhabenheit den größten Einfluß auf die Prognose (kleinster P-Wert in Tab. 2; größter Unterschied der Regressionskoeffizienten in Tab. 3). Die vier prognostisch relevanten Klassen sind "<1 mm", "1-2 mm", ">2-4 mm" und ">4 mm" (Abb. 10b).

9) Weitere Beschreibung der erhabensten Struktur

Die Kriterien 4c ("Knötchen" allseits vom flachen Anteil umgeben), 6 (horizontale Form), 7 (Durchmesser und Fläche), 8 (Erhabenheit), 10b (Anteil von amelanotischem Tumorgewebe) und 11 (Anteil der erodierten/ulzerierten Oberfläche) beschreiben schon verschiedene Aspekte der erhabensten Struktur.

a) Profil der erhabensten Struktur

Die verschiedenen Formen des vertikalen Profils (Tab. 1) wurden bei 432 deutlich (≥1 mm) erhabenen Tumoren bestimmt. Die Häufigkeiten der einzelnen Formen sind aus Abb. 11 zu entnehmen. Das plateauartige Profil kam nur bei 1-2 mm erhabenen Herden vor, die Übergangsformen und das polypoide Profil wurden nur bei mehr als 2 mm erhabenen Tumoren vorgefunden (Tab. 11a).

Die einzelnen Profile zeigen unterschiedliche Metastasierungshäufigkeiten ($P \ll 0{,}001$; Abb. 11). Berücksichtigt man die Erhabenheit (Tab. 11a), so sind die Unterschiede etwas weniger deutlich (Erhabenheiten "1-2 mm" und ">4 mm") oder überhaupt nicht mehr festzustellen (">2-4 mm").
Neben der Abhängigkeit der einzelnen Profile von der Erhabenheit bestehen signifikante Zusammenhänge mit weiteren Kriterien (Tab. 4). Zum Beispiel kommt das plateauartige Profil an der Stammvorderseite und auf der Fußsohle relativ häufig vor (13,2 % bzw. 14,3 % gegenüber 2,0-6,8 % unter den anderen Lokalisationen). Die Übergangs- und polypoiden Formen sind an der Stammhinterseite relativ häufig vorzufinden (48,9 % gegenüber 21,4-34,2 % unter den anderen Lokalisationen). Oberflächendefekte kommen bei den verschiedenen Pro-

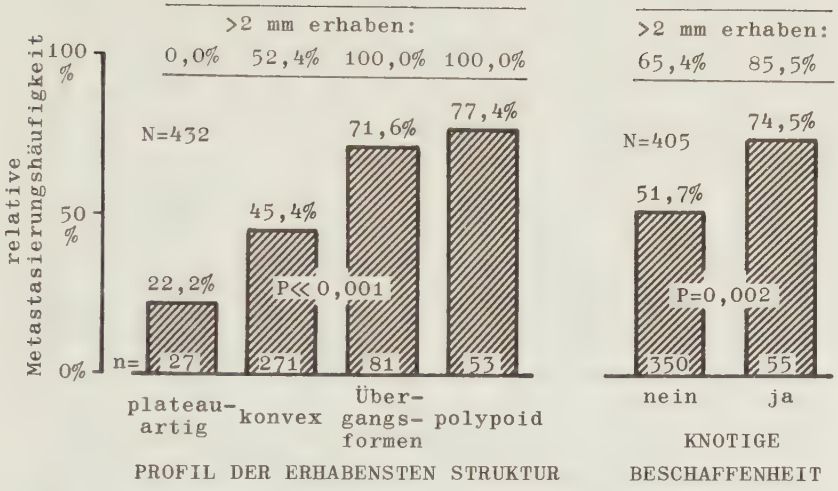


Abb. 11: Relative Metastasierungshäufigkeiten der verschiedenen Formen des Profils und der knotigen Beschaffenheit (nein - ja) der erhabensten Struktur. Oben ist für jede Klasse die relative Häufigkeit der stark (>2 mm) erhabenen Herde eingeblendet (Zusammenhang der Kriterien mit der Erhabenheit jeweils signifikant; P≪0,001).

filen etwa gleich häufig vor, wenn man die unterschiedlichen Erhabenheiten berücksichtigt (Daten nicht dargestellt).

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse (Tab. 2 und 3) stellt das plateauartige Profil eine prognostisch günstige Form dar, während die anderen Profile keine Bedeutung für die Prognose besitzen.

b) knotige Beschaffenheit der erhabensten Struktur

Bei 405 Herden, die deutlich (≥1 mm) erhaben waren und deren erhabenste Strukturen kein plateauartiges Profil besaßen, wurde unterschieden, ob die erhabenste Struktur eine knotige Beschaffenheit aufwies (55 Fälle) oder nicht (restliche 350 Fälle). Eine knotige Beschaffenheit der erhabensten Struktur trat überwiegend bei stärker erhabenen Tumoren auf (Abb. 11; P≪0,001).

			größte Erhabenheit (mm)			
			1-2	>2-4	>4	
a) (N=432)	Profil der erhabensten Struktur	plateau-artig	22,2% (27)			
		konvex	34,1% (129)	55,5% (119)	56,5% (23)	56,5% (23)
		Übergangs-formen		65,0% (40)	78,0% (41)	80,0% (85)
		polypoid		55,6% (9)	81,8% (44)	
			n.s.	n.s.	n.s.	P=0,02
b) (N=405)	knotige Beschaffenheit	nein	33,9% (121)	56,3% (151)	70,5% (78)	
		ja	37,5% (8)	70,6% (17)	86,7% (30)	
			n.s.	n.s.	n.s.	

Tab. 11: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen; Fallzahlen in Klammern) unter Berücksichtigung der Erhabenheit für
a) die verschiedenen Formen des Profils und
b) die knotige Beschaffenheit (nein - ja) der erhabensten Struktur.

Liegt eine knotige Beschaffenheit der erhabensten Struktur vor, so metastasieren die Tumoren signifikant häufiger als ohne diese (P=0,002; Abb. 11). Berücksichtigt man die verschiedenen Erhabenheitsstufen, so sind die Unterschiede zum Teil nicht mehr so deutlich (Tab. 11b; beachte den signifikanten Zusammenhang mit der Erhabenheit, $P \ll 0{,}001$). Außerdem bestehen Zusammenhänge mit anderen prognostisch relevanten Parametern (Tab. 4). Zum Beispiel kommt die prognostisch ungünstige Stammlokalisation bei knotiger Beschaffenheit etwa

doppelt so häufig vor wie bei nicht-knotiger Beschaffenheit (52,7 % bzw. 24,6 % der Fälle), und dies auf Kosten der prognostisch günstigen Extremitätenlokalisation (30,9 % bzw. 60,3 % der Fälle).

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse (Tab. 2) ist es für die Prognose unwesentlich, ob eine knotige Beschaffenheit der erhabensten Struktur vorliegt oder nicht.

c) Oberfläche der erhabensten Struktur

Im Gegensatz zu Abschnitt 2.2.1 sind die verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten in Abb. 12 nach zunehmender Metastasierungshäufigkeit angeordnet. Der Anstieg der Metastasierungsrate ist zwar signifikant ($P<0,001$), wird jedoch von einer Zunahme der Häufigkeit der stärker erhabenen Tumoren begleitet (auch signifikant; $P<0,001$). Berücksichtigt man die Erhabenheit (Tab. 12), so ergeben sich nur für die Erhabenheiten "<1 mm" und ">4 mm" unterschiedliche Metastasierungshäufigkeiten der einzelnen Oberflächenbeschaffenheiten. Diese Unterschiede lassen sich jedoch durch Zusammenhänge mit prognostisch relevanten Kriterien erklären (vgl. Tab. 4). Bei der Erhabenheit "<1 mm", zum Beispiel, besitzt die Klasse "höckerig" gegenüber "glatt" eine vierfach höhere Metastasierungsrate. Es läßt sich jedoch bei "höckerig" gegenüber "glatt" eine deutliche Anhäufung von Tumoren mit großem Herddurchmesser (≥15 mm sind 84,6 % bzw. 40,0 % der 13 bzw. 40 Fälle; $P=0,007$) und von Herden mit Oberflächendefekten (53,8 % bzw. 17,5 %; $P=0,03$) feststellen.

Die multivariate Analyse (Tab. 2) zeigt, daß die verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten keine Bedeutung für die Prognose besitzen.

10) Verschiedene "farbliche" Aspekte

a) klinische Anzeichen für Regression

Klinische Regressionszeichen wurden bei 66 (13,1 %) der 503 Fälle vorgefunden. Von diesen Fällen wurde ein Herd mit dem

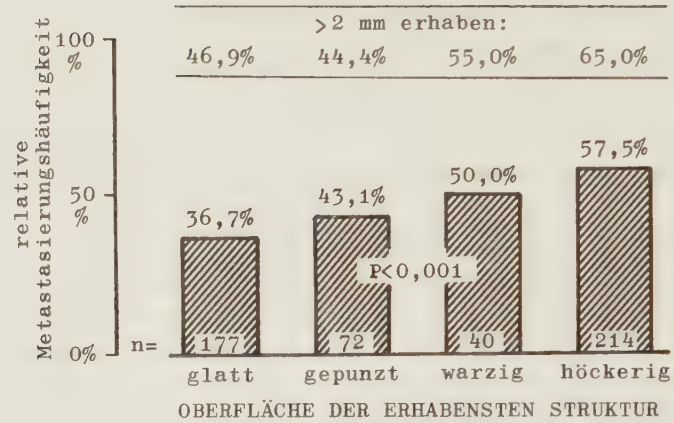


Abb. 12: Relative Metastasierungshäufigkeiten der verschiedenen Oberflächen der erhabensten Struktur (N=503). Oben ist für jede Klasse die relative Häufigkeit der stark (>2 mm) erhabenen Herde eingeblendet (P<0,001).

((N=503)

OBERFLÄCHE DER ERHABENSTEN STRUKTUR	größte Erhabenheit (mm) <1	1-2	>2-4	>4
glatt	10,0% (40)	31,5% (54)	52,8% (53)	53,3% (30)
gepunzt	6,3% (16)	20,8% (24)	62,5% (16)	93,8% (16)
warzig	(50%) (2)	37,5% (16)	50,0% (14)	75,0% (8)
höckerig	38,5% (13)	35,5% (62)	61,2% (85)	81,5% (54)
	P=0,04	n.s.	n.s.	P=0,008

Tab. 12: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) der verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten der erhabensten Struktur unter Berücksichtigung der größten Erhabenheit des Herdes (Fallzahlen in Klammern).

sogenannten "Hofphänomen" abgegrenzt (19, 46, 48).

Herde mit klinischen Regressionszeichen metastasieren etwa gleich häufig wie Herde ohne diese (43,9 % bzw. 48,1 % Metastasen, n= 66 bzw. 437; nicht signifikant). Berücksichtigt man die 4 Erhabenheitsstufen, so kann man nur bei <1 mm erhabenen Herden einen Unterschied feststellen: Hier bedeutet das Vorliegen von Regressionszeichen zwar fast eine Verdoppelung der Metastasierungshäufigkeit (23,5 % gegenüber 13,0 % Metastasen, wenn Regressionszeichen nicht vorliegen, n= 17 bzw. 54; allerdings nicht signifikant), doch es kommen die Regressionszeichen fast ausschließlich bei großem Herddurchmesser vor (≥15 mm sind 94,1 % der Herde gegenüber 44,4 % bei Fehlen der Regressionszeichen, n= 17 bzw. 54; P<0,001). Vergleiche hierzu Tabelle 10.

b) amelanotischer Anteil

Amelanotische Tumorbestandteile wurden bei 83 (16,5 %) der 503 Herde vorgefunden. Bei 79 von diesen 83 Herden war die erhabenste Struktur betroffen (bei 72 ausschließlich die erhabenste Struktur, bei 3 außerdem eine weitere Erhabenheit, bei 4 zusätzlich ein flacher Herdanteil); bei 4 Herden war nur eine weitere Erhabenheit (1 Fall) oder nur ein flacher Herdanteil (3 Fälle) betroffen.
Mit zunehmender Erhabenheit (<1 mm/1-2 mm/>2-4 mm/>4 mm) nimmt auch die Häufigkeit der Herde mit amelanotischen Tumorbestandteilen zu (8,5 %/7,7 %/18,5 %/31,5 %; P≪0,001).

Herde mit amelanotischem Anteil metastasieren etwas häufiger als Herde ohne diesen (57,8 % bzw. 45,5 % Metastasen, n= 83 bzw. 420; P=0,04). Der Unterschied ist jedoch nur statistisch auffällig. Bei Berücksichtigung der größten Erhabenheit des Herdes lassen sich keine deutlichen Unterschiede mehr feststellen (Tab. 13a).

Auch die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigen (Tab. 2), daß für die Prognose belanglos ist, ob ein amelanotischer Herdanteil vorliegt oder nicht.

	AMELANOTISCHER ANTEIL	Summe	größte Erhabenheit (mm) <1	1-2	>2-4	>4
a) (N=503)	nein	45,5% (420)	15,4% (65)	32,6% (144)	58,4% (137)	73,0% (74)
	ja	57,8% (83)	16,7% (6)	25,0% (12)	54,8% (31)	79,4% (34)
		P=0,04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
b) (N=83) Oberflächenanteil bezogen auf den gesamten Herd	≤50%	50,0% (54)	(0%) (4)	11,1% (9)	45,8% (24)	88,2% (17)
	>50%	69,6% (23)	(0%) (1)	(67%) (3)	83,3% (6)	69,2% (13)
	100%	83,3% (6)	(100%) (1)		(100%) (1)	(75%) (4)
		n.s.				
c) (N=79) Oberflächenanteil bezogen auf die erhabenste Struktur	≤50%	46,4% (28)	(0%) (3)	(0%) (4)	40,0% (10)	81,8% (11)
	>50%	70,0% (20)	(0%) (1)	(67%) (3)	70,0% (10)	83,3% (6)
	100%	58,1% (31)	(50%) (2)	(0%) (4)	55,6% (9)	75,0% (16)
		n.s.				

Tab. 13: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen; Fallzahlen in Klammern) unter Berücksichtigung der größten Erhabenheit für

a) die Herde mit und die Herde ohne amelanotische Tumorbestandteile (N=503),

b) den Oberflächenanteil von amelanotischem Tumorgewebe, bezogen auf den gesamten Herd (N=83),

c) den Oberflächenanteil von amelanotischem Tumorgewebe, bezogen auf die erhabenste Struktur (N=79).

Der Oberflächenanteil von amelanotischem Tumorgewebe, bezogen auf den gesamten Herd bzw. die erhabenste Struktur, läßt ebenfalls keinen deutlichen Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit erkennen, wenn die größte Erhabenheit des Herdes berücksichtigt wird (Tab. 13b und 13c; zum Teil kleine Fallzahlen!).

11) Oberflächendefekte wie Erosion, Ulzeration und Bluten

Es lassen sich hier die drei Basiskriterien "Erosion/Ulzeration als klinischer Befund", "anamnestische Hinweise für Erosion/Ulzeration" und "Bluten des Herdes" unterscheiden. Das Kriterium "Oberflächendefekte" faßt alle drei Basiskriterien zusammen.

Die Häufigkeiten der einzelnen Kriterien lassen sich aus Tab. 14 entnehmen: Die Häufigkeit von Erosion/Ulzeration als klinischem Befund (bei 27,2 % der 503 Fälle) läßt sich mehr als verdoppeln, wenn man die anamnestischen Hinweise für Oberflächendefekte (Nässen, Tumorzerfall, Bluten) hinzunimmt (Oberflächendefekte bei 62,8 % der Patienten).
Bei allen 4 Kriterien nimmt die Häufigkeit mit zunehmender Erhabenheit des Herdes zu (Tab. 14). Die Häufigkeit der 4 Kriterien ist bei den verschiedenen Profilen der erhabensten Struktur jeweils gleich, wenn man die Erhabenheit berücksichtigt (Daten nicht dargestellt).
Erosion/Ulzeration als klinischer Befund bzw. als anamnestische Angabe des Patienten kommen im Kopf-/Halsbereich relativ selten und auf der Fußsohle relativ häufig vor (signifikant bzw. statistisch auffällig; Tab. 14). Die Häufigkeit des Kriteriums "Bluten des Herdes" scheint dagegen von der Lokalisation des Herdes unabhängig zu sein (Tab. 14).

Die drei Basiskriterien sind untereinander deutlich abhängig ($P \ll 0{,}001$). Tab. 15 zeigt, wie häufig die verschiedenen Kombinationen der drei Basiskriterien auftraten: Bei 114 (83,2 %) der 137 Fälle mit Erosion/Ulzeration als klinischem Herdbefund gab der Patient auch die beiden anderen Kriterien an (z.B. Nässen des Herdes, wobei zeitweise Bluten auftrat).

N=503	Erosion/ Ulzeration (Befund)	Erosion/ Ulzeration (anamnest.)	Bluten	Ober- flächen- defekte
relative Häufigkeit unter den 503 Fällen	+: 27,2%	+: 41,9%	+: 55,9%	+: 62,8%
relative Häufigkeit in Abhängigkeit von der Erhabenheit des Herdes				
<1 mm (n= 71)	+: 7,0%	+: 14,1%	+: 19,7%	+: 25,4%
1-2 mm (n=156)	+: 14,7%	+: 28,2%	+: 46,2%	+: 51,3%
>2-4 mm (n=168)	+: 32,1%	+: 48,2%	+: 63,7%	+: 72,6%
>4 mm (n=108)	+: 50,9%	+: 70,4%	+: 81,5%	+: 88,9%
	P≪0,001	P≪0,001	P≪0,001	P≪0,001
relative Häufigkeit in Abhängigkeit von der Lokalisation des Herdes				
Kopf/Hals (n= 63)	+: 15,9%	+: 28,6%	+: 44,4%	+: 44,4%
Extremitäten (n=273)	+: 24,2%	+: 40,7%	+: 56,4%	+: 63,4%
Stamm (n=147)	+: 34,0%	+: 46,9%	+: 60,5%	+: 68,0%
Fußsohle (n= 20)	+: 55,0%	+: 65,0%	+: 50,0%	+: 75,0%
	P<0,001	P=0,014	n.s.	P=0,007
relative Metastasierungs- häufigkeit (Fallzahlen)	-: 39,9% (366)	-: 34,2% (292)	-: 30,6% (222)	-: 26,7% (187)
	+: 67,9% (137)	+: 65,9% (211)	+: 60,9% (281)	+: 59,8% (316)
	P≪0,001	P≪0,001	P≪0,001	P≪0,001

-: Kriterium liegt nicht vor +: Kriterium vorhanden

Tab. 14: Die "wichtigsten Daten" der verschiedenen Kriterien, die Oberflächendefekte wie Erosion, Ulzeration und Bluten beschreiben (N=503).

Während Bluten des Herdes relativ häufig alleine, das heißt ohne die beiden anderen Basiskriterien, vorkam (102 Fälle), wurden anamnestische Hinweise für Erosion/Ulzeration relativ selten alleine festgestellt (nur 15 Fälle).

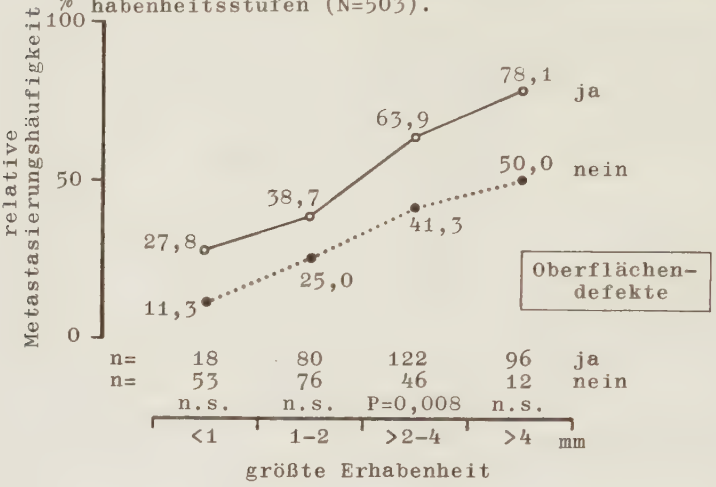
Für jedes der drei Basiskriterien und für das Kriterium

Erosion/Ulzeration (Befund)	Erosion/Ulzeration (anamnestisch)	Bluten	Häufigkeit unter den 503 Fällen	größte Erhabenheit (mm) <1	1-2	>2-4	>4
-	-	-	187 (37,2%)	11,3% (53)	25,0% (76)	41,3% (46)	50,0% (12)
+	-	-	0 (0,0%)				
-	+	-	15 (3,0%)				
-	-	+	102 (20,3%)	12,5% (8)	27,8% (36)	63,2% (38)	75,0% (20)
+	+	-	20 (4,0%)				
+	-	+	3 (0,6%)				
-	+	+	62 (12,3%)	(67%) (3)	43,8% (16)	70,4% (27)	75,0% (16)
+	+	+	114 (22,7%)	(67%) (3)	60,0% (20)	61,5% (39)	82,7% (52)

Tab. 15: Häufigkeiten der verschiedenen Kombinationen der drei Basiskriterien (Oberflächendefekte). Für die häufiger vorkommenden Kombinationen werden die relativen Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen dargestellt (Fallzahlen in Klammern).

"Oberflächendefekte" gilt (Tab. 14): Herde mit dem jeweiligen Kriterium metastasieren etwa doppelt so häufig wie Herde ohne dieses Kriterium. Unterschiede lassen sich ebenfalls feststellen, wenn die größte Erhabenheit des Herdes berücksichtigt wird (jedoch nur für höchstens eine Erhabenheitsstufe signifikant; vgl. Abb. 13 und Tab. 16a).

Abb. 13: Relative Metastasierungshäufigkeiten der Herde mit und der Herde ohne Oberflächendefekte wie Erosion, Ulzeration und Bluten (jeweils als klinischer Befund oder anamnestisch) auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (N=503).



Ohne Bedeutung für die Metastasierungshäufigkeit scheint zu sein, ob die beiden Kriterien "anamnestische Hinweise für Oberflächendefekte" und "Bluten des Herdes" oder alle drei Basiskriterien vorliegen (Tab. 15). Wird nur Bluten des Herdes ohne die beiden anderen Basiskriterien bestimmt, so verhalten sich die Metastasierungshäufigkeiten je nach Erhabenheit etwas unterschiedlich (Tab. 15): Bei >2 mm erhabenen Tumoren sind Metastasen ebenso häufig, wie bei Herden mit den beiden anamnestischen oder allen drei Basiskriterien; bis 2 mm erhabene Tumoren metastasieren dagegen relativ selten wie Herde ohne Oberflächendefekte.

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse (Tab. 2) ist ebenfalls entscheidend, ob Oberflächendefekte (gleich welcher Art) vorliegen oder nicht. Ohne wesentliche Bedeutung ist, ob Erosion/Ulzeration als klinischer Lokalbefund oder Bluten des Herdes vorliegen. "Anamnestische Hinweise für Erosion/Ulzeration" wurde als Einzelkriterium in der multivariaten Analyse nicht untersucht, da es fast immer mit Ero-

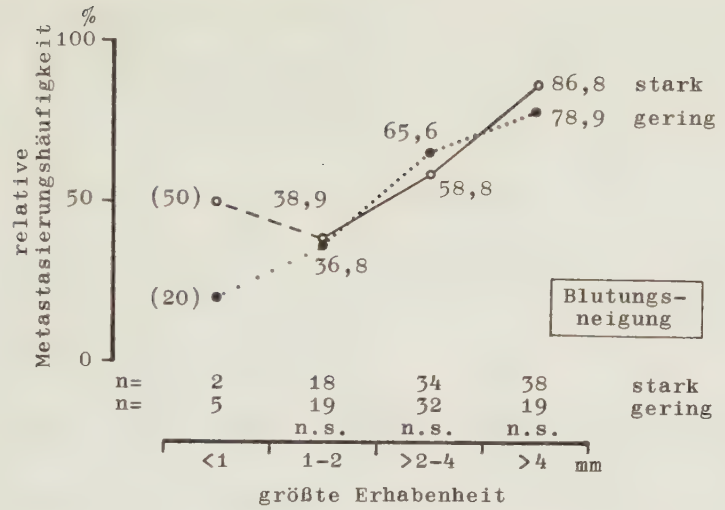


Abb. 14: Relative Metastasierungshäufigkeiten der Herde mit geringer und der Herde mit starker Blutungsneigung auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (N=167).

sion/Ulzeration als klinischem Befund oder mit Bluten des Herdes auftrat.

Bei den 137 Herden mit Erosion/Ulzeration als klinischem Lokalbefund waren folgende Herdbestandteile betroffen: Bei 130 (94,9 %) der 137 Fälle nur die erhabenste Struktur, bei 4 Fällen neben der erhabensten Struktur eine weitere Erhabenheit, bei 2 Fällen neben der erhabensten Struktur ein flacher Herdanteil und nur in einem Fall nicht die erhabenste Struktur, sondern ein flacher Herdanteil. Nach den vorliegenden Zahlen (Tab. 16b, 16c) besitzt der erodierte/ulzerierte Oberflächenanteil, bezogen auf den gesamten Herd bzw. die erhabenste Struktur, keine Bedeutung für die Prognose.

Herde mit starker Blutungsneigung metastasieren etwas häufiger als Herde mit geringer Blutungsneigung (66,3 % bzw. 58,7% Metastasen, n= 92 bzw. 75). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant und läßt sich außerdem nicht mehr feststellen, wenn die Erhabenheit berücksichtigt wird (Abb. 14).

	EROSION/ULZERATION ALS KLIN. BEFUND	Summe	größte Erhabenheit (mm) <1	1-2	>2-4	>4
a) (N=503)	nein	39,9% (366)	13,6% (66)	28,6% (133)	55,3% (114)	67,9% (53)
	ja	67,9% (137)	(40%) (5)	52,2% (23)	63,0% (54)	81,8% (55)
		P ≪0,001	n.s.	P=0,03	n.s.	n.s.
b) (N=137)	Oberflächenanteil bezogen auf den gesamten Herd ≤25%	64,0% (86)	(25%) (4)	47,1% (17)	61,1% (36)	82,8% (29)
	26-50%	69,0% (29)	(100%) (1)	(60%) (5)	55,6% (9)	78,6% (14)
	51-75%	100,0% (8)		(100%) (1)	(100%) (4)	(100%) (3)
	>75%	71,4% (14)			(60%) (5)	77,8% (9)
		n.s.				
c) (N=136)	Oberflächenanteil bezogen auf die erhabenste Struktur ≤25%	63,9% (61)	(50%) (2)	46,2% (13)	50,0% (22)	87,5% (24)
	26-50%	65,5% (29)	(50%) (2)	(40%) (5)	54,5% (11)	90,9% (11)
	51-75%	88,9% (9)		(100%) (2)	(100%) (3)	(75%) (4)
	>75%	73,0% (37)	(0%) (1)	(67%) (3)	77,8% (18)	73,3% (15)
		n.s.				

Tab. 16: Relative Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen, Fallzahlen in Klammern) unter Berücksichtigung der größten Erhabenheit für
a) die Herde mit und die Herde ohne Erosion/Ulzeration als klinischem Befund (N=503),
b) den erodierten/ulzerierten Oberflächenanteil, bezogen auf den gesamten Herd (N=137),
c) den erodierten/ulzerierten Oberflächenanteil, bezogen auf die erhabenste Struktur (N=136).

12) Exzisionsabstand im Gesunden

Der Exzisionsabstand war nur bei 482 Patienten angegeben (Tab. 17). Bei 12 weiteren Fällen wurde eine Amputation durchgeführt (41,7 % Metastasen); bei den restlichen 9 Fällen wurde zwar im Gesunden reseziert, der genaue Exzisionsabstand war jedoch nicht angeführt (44,4 % Metastasen).

Ein Exzisionsabstand von mindestens 50 mm an der schmalsten Stelle wurde nur bei 58 Patienten erreicht. Die Größe des Sicherheitsabstandes war deutlich von der Lokalisation des Herdes abhängig ($P \ll 0{,}001$; Tab. 17a). So wurden die Herde im Kopf-/Halsbereich und auf der Fußsohle mit relativ geringen Exzisionsabstanden behandelt. Der durchschnittliche Exzisionsabstand betrug bei den erscheinungsfreien Patienten 21,8 mm (Wertebereich: 1-50 mm) und bei den Fällen mit späteren Metastasen 20,8 mm (5-50 mm). 10 Patienten mit extrem kleinen Exzisionsabständen (1-4 mm) waren erscheinungsfrei.

Es läßt sich zwar statistisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Exzisionsabstand und Metastasierungshäufigkeit feststellen ($P=0{,}006$). Die Metastasierungsrate nimmt jedoch nicht mit kleinerwerdendem Exzisionsabstand zu, sondern schwankt entsprechend dem Anteil an stark (>2 mm) erhabenen Herden (Tab. 17b). Berücksichtigt man die Erhabenheit (Tab. 17c), so läßt sich bezüglich der Metastasierungshäufigkeit der verschiedenen Exzisionsabstände nur bei der Erhabenheit ">2-4 mm" ein Unterschied feststellen. Dieser Unterschied ist jedoch nur statistisch auffällig. Daneben ist auffallend, daß bei kleinen Sicherheitsabständen (1-10 mm) die Metastasierungsrate nicht weiter ansteigt, sondern abfällt.

Weder in einer multivariaten Analyse mit klinischen Kriterien (analog Tab. 2, allerdings nur bei 482 Fällen) noch in einer weiteren multivariaten Analyse mit klinischen und histologischen Kriterien (Tab. 20) konnte ein Zusammenhang zwischen der Größe des Sicherheitsabstandes und der Metastasierungshäufigkeit festgestellt werden.

		Exzisionsabstand im Gesunden (mm) 1-10	11-20	21-30	>30	
a) Lokalisation des Herdes	Summe (N=482)	31,5%	37,6%	11,0%	19,9%	
	Kopf/Hals (n= 56)	60,7%	35,7%	3,6%	0,0%	
	Extremitäten (n=263)	27,4%	36,1%	13,7%	22,8%	
	Stamm (n=146)	26,7%	41,1%	8,2%	24,0%	
	Fußsohle (n= 17)	41,2%	35,3%	17,6%	5,9%	
b)	relative Metastasierungshäufigkeit	42,1% (152)	58,0% (181)	39,6% (53)	41,7% (96)	
	>2 mm erhaben	49,3%	64,1%	43,4%	52,1%	
c) größte Erhabenheit des Herdes (mm)	<1	12,5% (32)	23,5% (17)	0,0% (7)	10,0% (10)	n.s.
	1-2	28,9% (45)	33,3% (48)	34,8% (23)	33,3% (36)	n.s.
	>2-4	54,3% (46)	71,0% (62)	55,6% (18)	39,4% (33)	P= 0,03
	>4	75,9% (29)	75,9% (54)	(60%) (5)	82,4% (17)	n.s.

Tab. 17: Exzisionsabstand im Gesunden bei 482 Fällen:

a) Relative Häufigkeiten der Exzisionsabstände für die verschiedenen Lokalisationen ($P \ll 0{,}001$),

b) die relativen Metastasierungshäufigkeiten der Exzisionsabstände schwanken entsprechend dem Anteil an stark (>2 mm) erhabenen Herden (jeweils ein signifikanter Zusammenhang des Exzisionsabstandes mit der Metastasierungshäufigkeit bzw. mit der größten Erhabenheit des Herdes; $P=0{,}006$ bzw. $P=0{,}003$),

c) die relativen Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) der Exzisionsabstände auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen (Fallzahlen in Klammern).

3.2 Konzept für die Anwendung klinischer Parameter in der Prognostik (prognostische Klassifikation)

Für die praktische Anwendung wurde die prognostische Klassifikation in Tabelle 18 entwickelt (qualitative und quantitative Aspekte gemäß Abschnitt 2.3). Durch die Kombination der größten Erhabenheit (wichtigstes klinisches Kriterium für die Prognose) mit drei weiteren klinischen Parametern (Lokalisation des Tumors, horizontaler Durchmesser der erhabensten Struktur bzw. Herddurchmesser bei flachen Tumoren, Oberflächendefekte) konnte die prognostische Aussagefähigkeit wesentlich verbessert werden (vgl. hierzu Abb. 16): Erst dann konnten Fälle mit niedrigem Metastasierungsrisiko (<10 % Metastasen) erkannt werden; außerdem wurde die Anzahl der Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko (>70 % Metastasen) deutlich erhöht.

Abb. 15 zeigt, daß die prognostische Klassifikation (Tab. 18) mindestens genauso effektiv ist wie das prädiktive Modell (Regressionsanalyse, Tab. 3).

Zur Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko ist noch folgendes anzumerken:

- Möglicherweise kann eine Erhabenheit von 1-2 mm durch ein plateauartiges Profil (prognostisch günstig!) "ausgeglichen" werden. Solche Fälle können dann dem niedrigen Risiko zugeordnet werden, wenn die übrigen Kriterien zutreffen (alle erscheinungsfrei, allerdings nur 6 Fälle).
- Durch die Berücksichtigung von "Satelliten" als Ausschlußkriterium wurden nur 2 Fälle erfaßt, die beide erscheinungsfrei waren. Herde mit Satelliten wurden "sicherheitshalber" von der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko ausgeschlossen (vgl. Diskussion).
- Tumoren im Kopf-/Halsbereich mit großem Herddurchmesser (≥15 mm) wurden von der Gruppe mit niedrigem Risiko ausgeschlossen, da die Metastasierungsrate ziemlich hoch war (42,9 % Metastasen, n=7). Für eine sichere Bewertung ist die Fallzahl jedoch zu klein.

N I E D R I G E S METASTASIERUNGSRISIKO (3 % Metastasen)	H O H E S METASTASIERUNGSRISIKO (80 % Metastasen)
Größte ERHABENHEIT des Herdes <1 mm, ausgenommen alle Fälle, bei denen gleichzeitig beide Risikofaktoren vorhanden sind: 1) ungünstige Lokalisation: - Kopf/Hals - Stamm - Fußsohle 2) Herddurchmesser ≥15 mm Ausgeschlossen werden ebenso alle Fälle mit Oberflächendefekten* oder Satelliten.	Größte ERHABENHEIT des Herdes >4 mm und mindestens einen der Risikofaktoren: 1) Stamm- oder Fußsohlenlokalisation 2) Oberflächendefekte* ODER Größte ERHABENHEIT des Herdes >2 bis 4 mm und mindestens zwei der Risikofaktoren: 1) Stamm- oder Fußsohlenlokalisation 2) Oberflächendefekte* 3) horizontaler Durchmesser der nodulären Komponente des Herdes (erhabenste Struktur) ≥15 mm

* Erosion, Ulzeration, Bluten (anamnestisch oder klinischer Befund)

Tab. 18: Prognostische Klassifikation aufgrund von klinischen Kriterien beim malignen Melanom der Haut im klinischen Stadium I. Herde, die weder dem niedrigen noch dem hohen Metastasierungsrisiko zugeordnet werden, werden als "MITTLERES METASTASIERUNGSRISIKO" zusammengefaßt (ca. 20-60 % Metastasen).

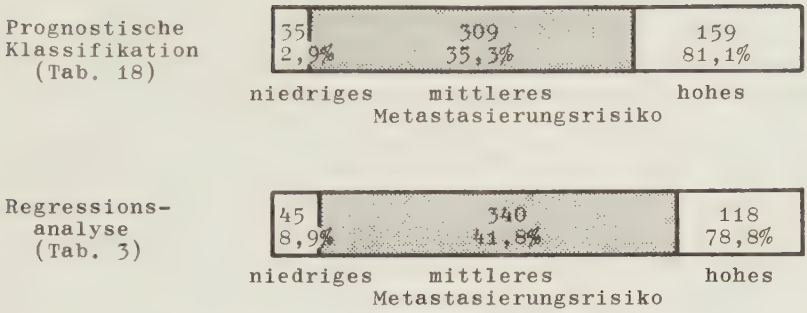


Abb. 15: Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien bei 503 Fällen mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium I:

Die prognostische Aussagefähigkeit (qualitative und quantitative Aspekte gemäß 2.3) der prognostischen Klassifikation und des prädiktiven Modells (Regressionsanalyse) werden verglichen.

Es werden die Fallzahlen und die relativen Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) angegeben.

Für Herde im grauen Bereich (10-70 % Metastasen) ist die Vorhersage einer Erscheinungsfreiheit bzw. einer Metastasierung ziemlich unsicher (zu viele falsch negative bzw. falsch positive Vorhersagen). Dieser "graue Bereich" sollte deshalb möglichst klein sein.

Zur Gruppe mit hohem Metastasierungsrisiko sind noch folgende Anmerkungen erforderlich:

- Möglicherweise können die Kriterien "Satelliten" und "mehr als eine Erhabenheit" ebenfalls als Risikofaktoren gelten (vgl. Ergebnisse der multivariaten Analyse, Tab. 2 und 3). Die Fälle, die dadurch dem hohen Metastasierungsrisiko zugeordnet worden wären, besaßen jedoch zu geringe Metastasierungshäufigkeiten (44,4 % bzw. 54,5 % Metastasen); allerdings waren die Fallzahlen klein (n= 9 bzw. 11).
- Das Vorliegen einer Erhabenheit von mehr als 4 mm ohne weitere Risikofaktoren reicht anscheinend für ein hohes Metastasierungsrisiko nicht aus (25,0 % Metastasen bei allerdings nur 8 Fällen). Erst wenn zusätzlich ein Risikofaktor vorliegt, werden mehr als 70 % Metastasen erreicht (72,1 % Metastasen, n=61).

	alle 503 Fälle	Metastasierungsrisiko niedriges	hohes
Tumordicke (mm)	2,6 (0,1-21,0)	0,75 (0,1-1,5)	4,2 (1,0-21,0)
Mitoseindex ($Mitosen/mm^2$)	8,8 (0,0-148,7)	1,7 (0,0-6,0)	15,7 (0,0-148,7)
Progn. Index*	31,9 (0,0-851,8)	2,0 (0,0-6,6)	73,1 (0,0-851,8)

* Prognostischer Index = Tumordicke x Mitoseindex
(Schmoeckel und Braun-Falco; 55)

Tab. 19: Mittelwerte und Wertebereiche wichtiger histologischer Parameter für alle 503 Fälle und für die Patienten mit niedrigem und mit hohem Metastasierungsrisiko aufgrund von klinischen Kriterien (Tab. 18; n= 35 bzw. 159).

3.3 Vergleich der Bedeutung klinischer und histopathologischer Kriterien für die Prognose

Die wichtigsten histologischen Daten für alle 503 Patienten und für die Risikogruppen aufgrund von klinischen Kriterien sind in Tab. 19 dargestellt.

In einer multivariaten Analyse wurden die 7 prognostisch relevanten klinischen Kriterien aus Tab. 2 (zusätzlich Alter und Geschlecht der Patienten, Exzisionsabstand) mit 4 histopathologischen Parametern untersucht (Tab. 20). Da der Exzisionsabstand nicht bei allen Fällen angegeben war, mußte die Fallzahl auf 482 beschränkt werden.
Alle 7 prognostisch relevanten klinischen Kriterien aus Tab. 2 wurden wiederum in das statistische Modell (stepwise logistic regression) aufgenommen. Von den 4 histopathologischen Kriterien lieferte nur der Mitoseindex (Schmoeckel und Braun-Falco) zusätzliche prognostische Information, nicht dagegen der Melanomtyp (Clark et al.), die Invasionstiefe (Clark et al.) und die Tumordicke (Breslow).

Alle 4 histopathologischen Kriterien zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit der größten Erhabenheit des Herdes

(N=482) K R I T E R I E N	EINZELNES KRITERIUM P=	MULTIVARIATE ANALYSE P=
Klinische Kriterien		
1) Alter des Patienten	n.s.	-
2) Geschlecht	0,0000	-
3) Lokalisation des Herdes	0,0001	0,0063
4a) mehr als eine Erhabenheit	0,0101	0,0550
5) Satelliten	0,0137	0,0921
7b) Durchmesser der erh. Struktur	0,0000	0,0076
8) größte Erhabenheit des Herdes	0,0000	0,0003
9a) Profil der erhabensten Struktur: plateauartig	0,0063	0,0335
11) Oberflächendefekte	0,0000	0,0129
12) Exzisionsabstand im Gesunden	0,0061	-
Histopathologische Kriterien		
14) Melanomtyp (Clark et al.)	0,0003	-
15) Invasionstiefe (Clark et al.)	0,0000	-
16) Tumordicke (Breslow)	0,0000	-
17) Mitoseindex (Schmoeckel und Braun-Falco)	0,0000	0,0000

- ohne Bedeutung für die Prognose (multiv. Analyse): $P \geq 0,1$

Tab. 20: Ergebnisse der multivariaten Analyse ("stepwise logistic regression" mit der abhängigen Variablen "Metastasen - ja"): Für die prognostisch relevanten klinischen und histopathologischen Kriterien sind die P-Werte angegeben (482 Patienten).

(jeweils $P \ll 0,001$).

Berücksichtigt man die größte Erhabenheit, so ist die Metastasierungshäufigkeit bei den verschiedenen Melanomtypen etwa gleich (Tab. 21a).

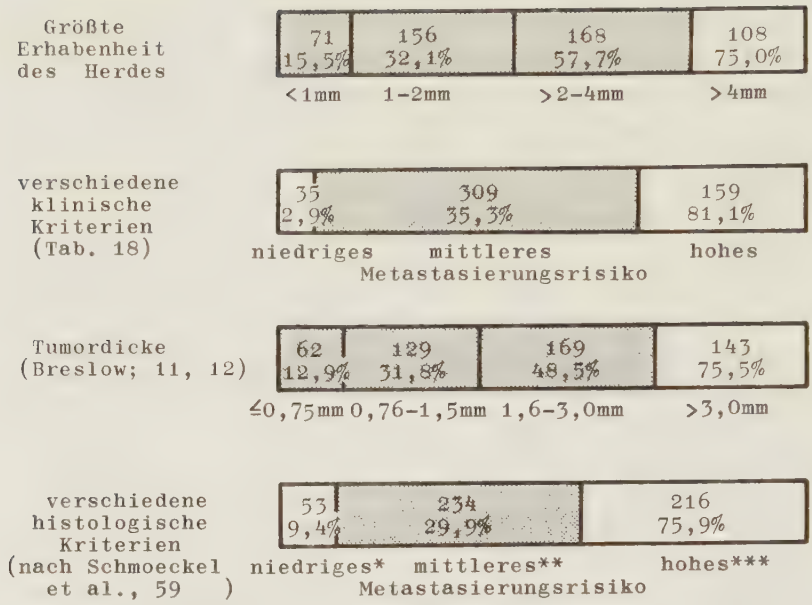
Auf den verschiedenen Erhabenheitsstufen besitzt die Inva-

sionstiefe II eine etwas günstigere Prognose als die Invasionstiefen III und IV (Invasionstiefe V kleine Fallzahl, n= 19; Tab. 21b), der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (auch wenn III und IV zusammengefaßt werden). Die Invasionstiefen III und IV metastasieren etwa gleich häufig.
Unter den verschiedenen Melanomtypen bzw. Invasionstiefen nimmt die Metastasierungshäufigkeit mit zunehmender Erhabenheit des Herdes deutlich zu (außer bei den weniger stark besetzten Klassen "LMM" und "II" jeweils signifikant; Tab. 21a und 21b).
Zwischen der größten Erhabenheit und der Tumordicke läßt sich ein auffallend starker Zusammenhang feststellen (Korrelationskoeffizient r=+0,73). Herde mit höchstens minimaler Erhabenheit (<1 mm) und relativ großer Tumordicke (>1,5 mm) sind anscheinend ziemlich selten. Im untersuchten Patientengut trifft dies nur bei 5 von 71 höchstens minimal (<1 mm) erhabenen Herden zu (Tab. 21c). Die betroffenen 5 Fälle wurden alle wegen Vorliegen von Risikofaktoren aus der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko aufgrund von klinischen Kriterien (Tab. 18) ausgeschlossen: Bei 3 Herden (Tumordicken 1,7, 4,0 und 9,0 mm) waren gleichzeitig 3 oder 4 Risikofaktoren vorhanden (Oberflächendefekte anamnestisch und als klinischer Befund, Herddurchmesser ≥15 mm, Fußsohlenlokalisation; in einem Fall noch zusätzlich Satelliten); 2 Fälle (Tumordicken 1,9 und 2,3 mm) wurden nur durch anamnestische Hinweise für Oberflächendefekte (Nässen, Bluten) ausgeschlossen.

In Abb. 16 wird die prognostische Aussagefähigkeit (qualitative und quantitative Aspekte gemäß Abschnitt 2.3) von klinischen und von histopathologischen Kriterien verglichen, und zwar jeweils das wichtigste Einzelkriterium (größte Erhabenheit bzw. Tumordicke) und eine Kombination verschiedener Kriterien (Risikogruppenklassifikationen): Die prognostische Klassifikation aufgrund von klinischen Kriterien (Tab. 18) schneidet sogar etwas besser ab als die histologische Tumordicke nach Breslow. Histopathologische Kriterien sind jedoch effektiver als klinische Kriterien (Risikogruppenklassifikationen).

		größte Erhabenheit (mm)				
		<1	1-2	>2-4	>4	
a) (N=494) Melanomtyp (Clark et al.)	SSM	14,9% (47)	30,9% (94)	63,5% (63)	66,7% (21)	P≪0,001
	LMM	15,4% (13)	30,0% (10)	(50%) (2)	(33%) (3)	n.s.
	NM	(0%) (4)	33,3% (51)	53,9% (102)	78,6% (84)	P≪0,001
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
b) (N=484) Invasionstiefe (Clark et al.)	II	5,0% (20)	9,1% (11)			n.s.
	III	20,5% (39)	30,5% (95)	56,1% (82)	75,9% (58)	P≪0,001
	IV	10,0% (10)	37,0% (46)	58,7% (80)	81,4% (43)	P<0,001
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
c) (N=503) Tumordicke (mm) (Breslow)	≤0,75	12,8% (39)	13,0% (23)			n.s.
	0,76-1,5	14,8% (27)	32,1% (81)	52,6% (19)	(50%) (2)	P=0,02
	1,6-3,0	(0%) (3)	31,8% (44)	52,9% (102)	70,0% (20)	P=0,009
	>3,0	(100%) (2)	87,5% (8)	70,2% (47)	76,7% (86)	n.s.
		n.s.	P=0,002	n.s.	n.s.	

Tab. 21: 3 histopathologische Kriterien unter Berücksichtigung der größten Erhabenheit des Herdes: a) Melanomtyp (ALM nur 9 Fälle), b) Invasionstiefe (V nur 19 Fälle) und c) Tumordicke. Die Prozentzahlen geben die relativen Metastasierungshäufigkeiten an (Fallzahlen in Klammern).



*Tumordicke ≤0,75 mm und Mitoseindex ≤4 Mitosen/mm^2
**weder niedriges noch hohes Metastasierungsrisiko
***Prognostischer Index (= Tumordicke x Mitoseindex) >13

Abb. 16: Prognostik bei 503 Fällen mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium I:

Es wird die prognostische Aussagefähigkeit (qualitative und quantitative Aspekte gemäß 2.3) von klinischen und von histologischen Kriterien verglichen, und zwar jeweils das wichtigste Einzelkriterium und eine Kombination verschiedener Kriterien (Risikogruppenklassifikation).

Es werden die Fallzahlen und die relativen Metastasierungshäufigkeiten (=Prozentzahlen) angegeben.

Für Herde im grauen Bereich (10-70 % Metastasen) ist die Vorhersage einer Erscheinungsfreiheit bzw. einer Metastasierung ziemlich unsicher (zu viele falsch negative bzw. falsch positive Vorhersagen). Dieser "graue Bereich" sollte deshalb möglichst klein sein.

3.4 Manifestationszeit von Metastasen

Wie häufig die verschiedenen prognostisch relevanten Tumorformen metastasieren, wurde bereits in den vorangehenden Kapiteln ausführlich dargestellt. Hier soll untersucht werden, ob die Metastasen bei diesen verschiedenen Tumorformen auch unterschiedlich schnell klinisch in Erscheinung treten.

Bei 235 der 239 Patienten mit späteren Metastasen war die Zeit nach der Exzision des Primärherdes zu ermitteln, nach welcher die Metastasen durch regelmäßige klinische Kontrolluntersuchungen festgestellt wurden. Diese Manifestationszeit schwankte von 1 bis 109 Monate (durchschnittlich 24,5 Monate). Die restlichen 4 Patienten mit späteren Metastasen waren spätestens im 5. Nachbeobachtungsjahr verstorben. Die durchschnittliche Manifestationszeit in der Gruppe mit hohem bzw. mittlerem Metastasierungsrisiko aufgrund von klinischen Kriterien war 27,5 bzw. 21,5 Monate (n= 128 bzw. 106). Die Manifestationszeit des einzigen Metastasenfalles in der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko betrug 89 Monate.

Das Auftreten der Metastasen in Abhängigkeit von der Zeit (Manifestationszeit) ist in Abb. 17 als prozentuale Summenhäufigkeit (relative kumulierte Häufigkeit) dargestellt. Bei der halblogarithmischen Darstellung (Logarithmus der Zeit) erhält man eine Gerade (besonders im mittleren Zeitbereich deutlich). So waren nach 2 Jahren bereits 63,0 % der späteren Metastasenfälle bekannt; nach 5 Jahren wurden noch 8,1 % der Metastasenfälle entdeckt.

Von den 7 prognostisch relevanten klinischen Kriterien zeigt nur das Kriterium "Oberflächendefekte" einen signifikanten Zusammenhang mit der Manifestationszeit der Metastasen (P=0,003; Abb. 18b): Bei Herden mit Oberflächendefekten wie Erosion, Ulzeration und Bluten (anamnestisch oder als klinischer Befund) treten die Metastasen früher auf als bei Herden ohne Oberflächendefekte (nach einem

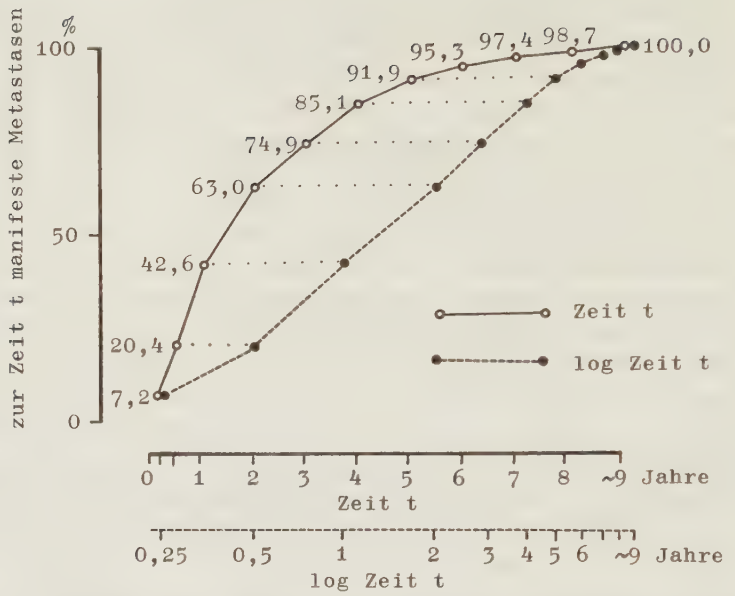


Abb. 17: Prozentuale Summenhäufigkeit (relative kumulierte Häufigkeit) der zur Zeit t manifesten Metastasen (235 Fälle mit späteren Metastasen).

Jahr waren 47,3 % bzw. 24,5 % der Metastasenfälle bekannt). Die Metastasen treten auch früher auf, wenn der Tumor stärker erhaben ist (Abb. 18a). Dieser Zusammenhang ist jedoch nur statistisch auffällig (P=0,03).

Von den histologischen Parametern zeigen der Mitoseindex (Schmoeckel und Braun-Falco) und der Prognostische Index (Schmoeckel und Braun-Falco) einen signifikanten Zusammenhang mit der Manifestationszeit der Metastasen (jeweils kürzere Manifestationszeit bei höheren Werten; $P<0,001$), nicht jedoch die Tumordicke nach Breslow (nicht signifikant).

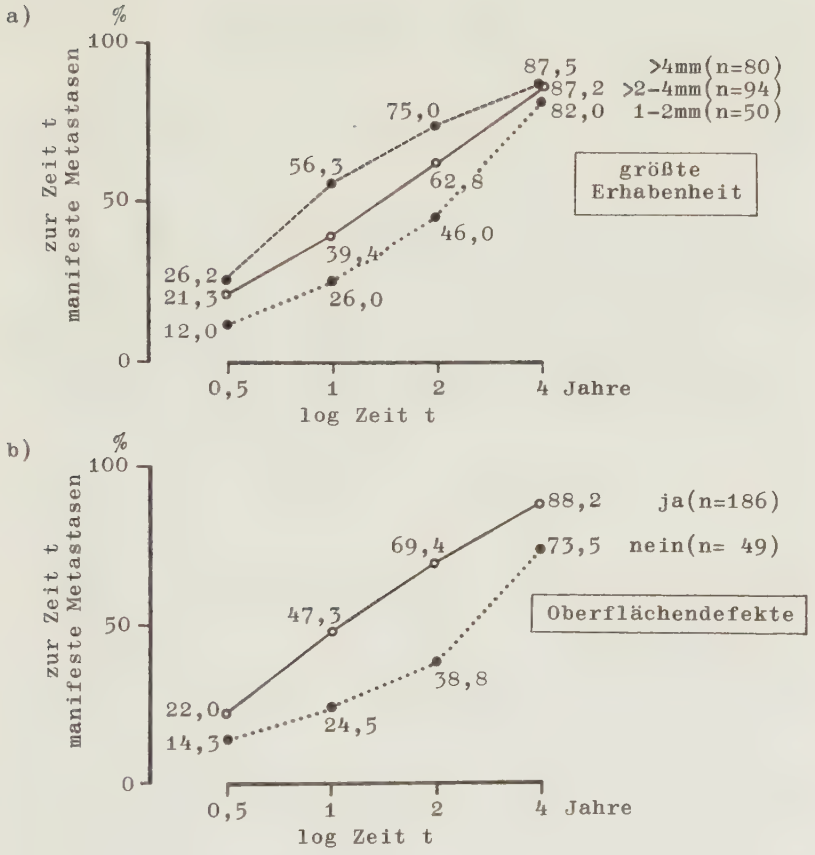


Abb. 18: Die zur Zeit t manifesten Metastasen werden als prozentuale Summenhäufigkeit (relative kumulierte Häufigkeit) dargestellt für

a) die verschiedenen Erhabenheitsstufen ("<1 mm" wegen kleiner Fallzahl nicht berücksichtigt; n=11),

b) die Herde, bei denen Oberflächendefekte (Erosion, Ulzeration, Bluten; anamnestisch oder als klinischer Befund) vorliegen bzw. nicht vorliegen.

4 DISKUSSION

4.1 Überlegungen zu "Material und Methoden"

a) PATIENTENGUT

Von etwa 2000 Fällen des Ausgangskollektivs im klinischen Stadium I wurden aufgrund der in 2.1.1 genannten Kriterien nur 503 Fälle für diese Studie ausgewählt. Es stellt sich die Frage, ob durch die Reduktion der Fallzahl die Zusammensetzung des Patientenkollektivs stärker verändert wurde. Das Geschlecht ist der einzige Parameter, der für die Mehrheit der Stadium-I-Fälle des Ausgangskollektivs bekannt ist (N=1793): 67,0 % Frauen und 33,0 % Männer (40). Im untersuchten Patientengut ist die Geschlechtsverteilung fast unverändert (68,6 % Frauen und 31,4 % Männer).

Entsprechend der Erfassungszeit (1962-1972) ist der Anteil der dünnen Tumoren (Tumordicke ≤0,75 mm) im untersuchten Patientengut mit 12,3 % ziemlich klein.
Shafir et al. berichten von einer Zunahme der Häufigkeit solcher dünner Tumoren von 1970 bis 1979 von 11,1 % auf 57,7 % (62). Bagley et al. stellten von 1955 bis 1979 einen Anstieg von 26 % auf 53 % fest (2).

b) NACHBEOBACHTUNG

Epstein und Bragg beobachteten 193 Fälle mit malignem Melanom (klinisches Stadium I) 25 Jahre lang. 41 (21,2 %) der 193 Patienten starben an dem Tumor, und zwar 92 % der 41 Fälle innerhalb von 10 Jahren, die restlichen 8 % innerhalb der nächsten 5 Jahre. Nach 15 Jahren war also kein Todesfall mehr aufgetreten (34).
Nach Heite beginnt eine Stabilisierung der Überlebenskurve nach 8 Jahren; im Gegensatz dazu stabilisiert sich die Erscheinungsfreiheitskurve bereits nach 6 Jahren (40).

Eine Mindestnachbeobachtungszeit der erscheinungsfreien Patienten von 5 Jahren, wie bisher üblich, ist also nicht

ausreichend. In der eigenen Studie kann dennoch ein größerer Fehler durch eine unzureichende Nachbeobachtungszeit ausgeschlossen werden: Von den 264 erscheinungsfreien Fällen wurden nur 10 Patienten 5 bis 6 Jahre nachbeobachtet; es ließ sich eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als 9 Jahren ermitteln.

c) THERAPIE

Nur bei 58 (11,5 %) der 503 Patienten wurde ein Exzisionsabstand von 5 cm im Gesunden erreicht, und außerdem schwankte der Sicherheitsabstand stark (0,1 bis 5 cm).
Trotzdem konnte ein Einfluß des Exzisionsabstandes auf die Metastasierungshäufigkeit (Prognose) und somit eine Beeinflussung der Ergebnisse weitgehend ausgeschlossen werden (multivariate Analysen).
Entsprechendes stellten auch andere Studien fest (vgl. mit Abschnitt 1.1).

d) UNTERSUCHTE KRITERIEN

Die Kriterien für eine Prognostik müssen möglichst objektiv und reproduzierbar sein. So wurde auf anamnestische Daten weitgehend verzichtet (z.B. Dauer von Veränderungen im Bereich des Primärherdes, langsames oder schnelles Flächen- bzw. Höhenwachstum). Als relativ "sichere" anamnestische Kriterien wurden Angaben der Patienten wie Nässen und Bluten des Herdes sowie Tumorzerfall in die Studie aufgenommen.

4.2 Die Bedeutung der untersuchten klinischen Kriterien für die Prognose

Nach den Ergebnissen der multivariaten Analyse ist die GRÖSSTE ERHABENHEIT DES HERDES das wichtigste klinische Kriterium für die Prognose (kleinster P-Wert in Tab. 2 und größter Unterschied der Regressionskoeffizienten in Tab. 3). Außerdem zeigt die größte Erhabenheit des Herdes einen auffallend starken Zusammenhang mit der am histologischen Schnittpräparat nach Breslow bestimmten Tumordicke (Korrelationskoeffizient r=+0,73), welche heute als bedeutendster prognostischer Parameter gilt (vgl. Abschnitt 1.2).
Die alleinige Verwendung der Erhabenheit für eine präoperative Prognostik erwies sich allerdings als unzureichend. Tumoren, die kaum in die Höhe (Erhabenheit <1 mm), jedoch stärker in die Tiefe gewachsen sind (Tumordicke nach Breslow >1,5 mm), werden nur aufgrund des Kriteriums "Erhabenheit" falsch beurteilt. Allerdings waren von 71 weniger als 1 mm erhabenen Herden nur 5 betroffen. Diese konnten jedoch alle aufgrund von "Risikofaktoren" erkannt werden (z.B. wiesen alle diese Herde Oberflächendefekte auf).

Die prognostische Aussagefähigkeit wird erheblich verbessert, wenn gleichzeitig neben der Erhabenheit drei weitere klinische Merkmale bewertet werden: Lokalisation des Tumors, horizontaler Durchmesser der erhabensten Struktur ("Knötchen") bzw. Herddurchmesser bei flachen Tumoren und Oberflächendefekte wie Erosion, Ulzeration und Bluten (jeweils als klinischer Befund oder nur in der Vorgeschichte). Erst durch die Kombination der größten Erhabenheit mit diesen Kriterien (PROGNOSTISCHE KLASSIFIKATION in Tabelle 18) konnten Fälle mit niedrigem Metastasierungsrisiko erkannt werden; außerdem wurde die Anzahl der Fälle mit hohem Metastasierungsrisiko deutlich erhöht (Abb. 16).

Die MULTIVARIATE ANALYSE (Tab. 2 und 3) ermittelte neben den in der prognostischen Klassifikation verwandten Parametern noch drei weitere prognostisch relevante klinische Kriterien

(relativ hohe P-Werte im statistischen Modell, Tab. 2): Satelliten, mehr als eine Erhabenheit und plateauartiges Profil. Diese drei Merkmale konnten jedoch nicht in der Risikogruppenklassifikation in Tabelle 18 berücksichtigt werden (vgl. Abschnitt 3.2): Eine Bedeutung von "Satelliten" und "mehr als eine Erhabenheit" als Risikofaktoren konnte nicht nachvollzogen werden (zu geringe Metastasierungshäufigkeiten). Für eine sichere Beurteilung waren die Fallzahlen zu klein. "Sicherheitshalber" wurden Fälle mit Satelliten aus der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko ausgeschlossen (z.B. ist für solche Fälle eine knappe Exzision des Primärherdes sicherlich nicht zu empfehlen). Durch eine Berücksichtigung des Kriteriums "plateauartiges Profil" wären nur einzelne zusätzliche Fälle mit niedrigem Metastasierungsrisiko erkannt worden; allerdings wäre die Klassifikation dadurch viel komplizierter.

Andere klinische Parameter (Geschlecht, Durchmesser des gesamten Herdes, konvexes oder polypoides Profil der erhabensten Struktur, ...; vgl. Tab. 4) zeigen zwar als Einzelkriterium einen signifikanten Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit (Prognose), nicht jedoch, wenn obengenannte prognostisch relevante Kriterien berücksichtigt werden (multivariate Analyse). Dies läßt sich durch vielfältige ABHÄNGIGKEITEN DER KRITERIEN UNTEREINANDER erklären.

1) Alter des Patienten

Das Alter des Patienten zeigt keine Bedeutung für die Prognose (multivariate Analyse). Ein leichter, nur statistisch auffälliger Anstieg der Metastasierungshäufigkeit bei älteren Patienten (≥70 Jahre) läßt sich durch eine Anhäufung von Risikofaktoren (Oberflächendefekte, weniger deutlich auch stärkere Erhabenheit) erklären.

Ähnliches stellten auch Studien mit klinischen und histopathologischen Parametern fest (4, 58); bei älteren Patien-

ten nahm die Tumordicke deutlich zu (4, 44, 58), weniger deutlich auch die Mitosehäufigkeit (58).
Während Drzewiecki und Andersen in einer multivariaten Analyse mit 205 Fällen im klinischen Stadium I eine Bedeutung des Alters für die Prognose feststellten (30), konnten dies 2 entsprechende Studien mit deutlich größerer Fallzahl (394 bzw. 585 Patienten) nicht bestätigen (4, 59).

Es werden verschiedene Ursachen für die dickeren Tumoren bei älteren Patienten diskutiert, wie eine relativ späte Diagnose und Therapie des Tumors, besondere Hautverhältnisse und eine Verschlechterung der Immunabwehr bei älteren Menschen (44).
Eine Anhäufung von Metastasenfällen und somit auch von Risikofaktoren bei älteren Patienten findet sicherlich zum Teil aufgrund einer gewissen Selektion statt, wie sie Kistler auf Seite 53 beschreibt (41): "So ist es leichter, einen alten Patienten mit Metastasen nach ein bis zwei Jahren zu erfassen als einen für mindestens fünf Jahre rezidivfreien älteren Patienten".

2) Geschlecht

Das Geschlecht besitzt keine prognostische Relevanz (multivariate Analyse). Die signifikant günstigere Prognose der Frauen läßt sich im wesentlichen durch eine Anhäufung von weniger stark erhabenen Herden und von Tumoren mit der prognostisch günstigen Extremitätenlokalisation erklären; bei den Männern sind die Tumoren häufiger stark erhaben und am prognostisch ungünstigen Stamm lokalisiert.

In anderen Patientenkollektiven (klinisches Stadium I) wurde zum Teil ebenfalls eine signifikant günstigere Prognose bei Frauen festgestellt (17, 63), zum Teil jedoch auch nicht (4, 31). Die Herde sind bei den Frauen relativ häufig an den Extremitäten, bei den Männern relativ häufig am Stamm lokalisiert (4, 8, 62, 67); außerdem wurde bei den Männern eine Anhäufung von dicken Tumoren (histologische Tumordicke nach Breslow) festgestellt (17, 58, 63).

Während 2 multivariate Analysen mit klinischen und histopathologischen Kriterien eine Bedeutung des Geschlechtes für die Prognose feststellten (17, 30), konnten dies 2 entsprechende Studien nicht bestätigen (4, 59). Auffallend war dabei, daß die Lokalisation des Herdes in den beiden letztgenannten Studien eine Bedeutung für die Prognose zeigte, jedoch nicht in den beiden erstgenannten Studien.

Neben den unterschiedlichen Lokalisationsverteilungen bei beiden Geschlechtern ist möglicherweise ein größeres kosmetisches Bewußtsein der Frauen entscheidend; somit kommen Frauen häufig schon früher zur Behandlung (geringere Erhabenheit bzw. Tumordicke). Hormonelle Einflüsse sind fraglich (6, 17, 63).

3) Lokalisation des Herdes

Die Lokalisation des Herdes ist sicherlich ein bedeutendes Kriterium neben der größten Erhabenheit (signifikant auf 3 von 4 Erhabenheitsstufen; relativ kleiner P-Wert und großer Unterschied der Regressionskoeffizienten in der multivariaten Analyse, Tab. 2 und 3). Die Extremitätenlokalisation bedeutet eine relativ günstige, die Stamm- und insbesondere die Fußsohlenlokalisation eine relativ ungünstige Prognose. Die Tumoren in der Kopf-/Halsregion zeigen auf drei von vier Erhabenheitsstufen (≥1 mm erhabene Herde) eine ähnlich günstige Prognose wie die Tumoren mit Extremitätenlokalisation. Es läßt sich jedoch nicht sicher ausschließen, daß bei flachen Tumoren die Lokalisation im Kopf-/Halsbereich eine ungünstige Prognose bedeutet (kleine Fallzahlen).

Multivariate Analysen mit klinischen und histopathologischen Kriterien stellten zum Teil eine Bedeutung der Lokalisation des Herdes für die Prognose fest (4, 59), zum Teil jedoch nicht (17, 30). Beachte hierbei die "Parallele zum Geschlecht" (vgl. S. 70 oben). Allgemein gilt die Extremitätenlokalisation als relativ günstig, die Stamm- und insbesondere die Fußsohlenlokalisation (ebenso palmare und sub-

unguale Herde sowie Tumoren in der Anal-Genital-Region) als relativ ungünstig. Aus den vorliegenden Arbeiten läßt sich jedoch nicht eindeutig entnehmen, wie die Lokalisation im Kopf-/Halsbereich zu bewerten ist (ähnlich ungünstig wie "Stamm" oder günstiger).

Möglicherweise besitzt eine weitere Unterteilung verschiedener Lokalisationen eine Bedeutung für die Prognose. Sugarbaker und McBride vermuteten, daß am Stamm die sogenannten "Midline-Melanome" aufgrund ungünstiger Lymphabflußverhältnisse eine besonders schlechte Prognose besitzen (65). Day et al. konnten in einer multivariaten Analyse mit 254 Melanomen am Stamm (klinisches Stadium I) zeigen, daß diese "Midline-Melanome" keine besonders schlechte Prognose besitzen; die Lokalisation am oberen Stamm erwies sich jedoch als ungünstiger als der Sitz am unteren Stamm (23).

Zur Zeit existieren keine genaueren Vorstellungen darüber, durch welche "Mechanismen" sich die Lokalisation des Tumors auf die Prognose auswirken könnte (unterschiedliche Lymphabflußverhältnisse, Besonderheiten der Kutis, mechanische Irritation eines Tumors auf der Fußsohle).

4) Art der Herdzusammensetzung

Die Anzahl der Erhabenheiten ist sicherlich von untergeordneter Bedeutung für die Prognose (vgl. S. 67/68), wobei Herde mit mehr als einer Erhabenheit eine etwas schlechtere Prognose besitzen als Herde mit höchstens einer Erhabenheit. Diese Unterscheidung ist bei nur minimal (<1 mm) erhabenen Herden anscheinend belanglos (alle 6 Fälle mit mehr als einer "Erhabenheit" waren erscheinungsfrei). Es kann überhaupt angenommen werden, daß minimal erhabene zusätzliche Erhabenheiten nicht die Rolle spielen wie stärker erhabene zusätzliche "Knötchen" (die Erhabenheit der zusätzlichen "Knötchen" wurde in dieser Studie nicht untersucht; nur 47 Fälle mit mehr als einer Erhabenheit).
Day et al. (25) berücksichtigten mehrere Erhabenheiten inso-

fern, als sie die Durchmesser der verschiedenen "Knötchen" addierten.

Unwesentlich ist dagegen, ob zusätzlich zu einem "Knötchen" ein flacher Herdanteil vorliegt oder nicht (vgl. mit dem Kriterium Nr. 7)

Während nach Day et al. (25) bedeutsam für die Prognose ist, ob das "Knötchen" allseits von einem flachen Herdanteil umgeben wird oder teilweise an die gesunde Haut grenzt, läßt sich dies in der eigenen Studie nicht feststellen: Eine etwas höhere Metastasierungsrate der Herde, bei denen das "Knötchen" zum Teil an die gesunde Haut grenzt, läßt sich durch eine signifikante Anhäufung von stärker erhabenen Tumoren erklären.

5) Satelliten

Die Bedeutung dieses Parameters für die Prognose dürfte neben Kriterien wie größte Erhabenheit, Lokalisation, Durchmesser und Oberflächendefekte wohl eher gering sein (vgl. S. 67/68). Sicherlich ist es sinnvoll, Fälle mit Satelliten von der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko auszuschließen (vgl. Abschnitt 3.2); die knappe Exzision eines solchen Herdes ist bestimmt nicht zu empfehlen.
Besonders bei Melanomen mit entfernt gelegenen Satelliten kann ein erhöhtes Metastasierungsrisiko angenommen werden. Besteht eine kutane Absiedlung mit einem Abstand von 5 cm und mehr zum Primärherd, so wird dieser Tumor bereits dem klinischen Stadium II zugeordnet (19). In der eigenen Studie metastasierten alle Tumoren (6 Fälle), bei denen mindestens eine Satellitenmetastase mehr als 1 cm vom Primärherd entfernt lag. In der von der W.H.O. International Melanoma Group ausgearbeiteten Klassifikation aufgrund von klinischen Kriterien (67) wird ein Abstand der Satelliten vom Primärherd von mehr als 2 cm als entscheidend angesehen.

6) Horizontale Form des gesamten Herdes und der erhabensten Struktur

Beide sind ohne Bedeutung für die Prognose.

7) Horizontale Durchmesser (Längs-/Quer-) und Fläche des gesamten Herdes und der erhabensten Struktur

Für die Prognose ist der (Längs-) Durchmesser der erhabensten Struktur (bei flachen Herden der Herddurchmesser) entscheidend und nicht der bisher in der Regel untersuchte Durchmesser des gesamten Herdes (multivariate Analyse). Entsprechendes stellten auch Day et al. fest (25). In der Einteilung der W.H.O. International Melanoma Group wird ebenfalls für flache Tumoren der Herddurchmesser und für erhabene Tumoren der Durchmesser der "nodulären Komponente" verwandt (67).

Wie auf Seite 35 dargestellt wurde, ist es nicht sinnvoll, aus Längs- und Querdurchmesser die Fläche zu berechnen (keine zusätzliche prognostische Information durch den Querdurchmesser); der Längsdurchmesser kann als ein vereinfachtes Maß für die Fläche gelten.
Der Durchmesser des gesamten Herdes zeigt zwar einen signifikanten Zusammenhang mit der Metastasierungshäufigkeit; bei Berücksichtigung des Durchmessers der erhabensten Struktur besitzt er jedoch keine Bedeutung für die Prognose (multivariate Analyse). Der Zusammenhang des Herddurchmessers mit der Metastasierungshäufigkeit läßt sich durch eine deutliche Korrelation zwischen Herddurchmesser und Durchmesser der erhabensten Struktur erklären.

Bei sehr stark (>4 mm) erhabenen Tumoren ist der Durchmesser der erhabensten Struktur ohne Bedeutung für die Prognose (gilt auch für den Herddurchmesser).
Entsprechendes fanden Eldh et al. (31) für den Herddurchmesser bei dickeren Tumoren (Tumordicke nach Breslow >2,25 mm). Schmoeckel et al. (58) konnten nur bei dünnen Tumoren (Tumordicke nach Breslow ≥0,75 mm) eine Bedeutung des Herd-

durchmessers feststellen.

Drepper et al. (27) fanden einen Zusammenhang zwischen dem Herddurchmesser und der Prognose; die Erhabenheit war jedoch wichtiger für die Prognose als der Herddurchmesser. Während Eldh et al. in einer multivariaten Analyse mit histopathologischen und einzelnen klinischen Kriterien eine prognostische Relevanz für den Herddurchmesser ermittelten (31), konnten dies andere entsprechende Studien nicht bestätigen (17, 30).

Schmoeckel et al. fanden in einer multivariaten Analyse eine Bedeutung der "Tumorbreite" (am histologischen Schnittpräparat gemessene Breite der "Haupttumormasse" = Anteil des Tumors mit mindestens 75 % der maximalen vertikalen Tumordicke), welche dem Durchmesser der erhabensten Struktur sehr ähnlich sein dürfte (59).

Die Grenze zwischen prognostisch günstigen und prognostisch ungünstigen Durchmessern ist sicherlich in einem gewissen Maß willkürlich gesetzt, da man in dem Wertebereich, in dem die Mehrzahl der Fälle (ca. 75 %) liegt, eine relativ kontinuierliche Zunahme der Metastasierungshäufigkeit mit zunehmendem Durchmesser annehmen kann.
In der eigenen Studie hat sich sowohl bei flachen Tumoren (Herddurchmesser) als auch bei deutlich erhabenen Herden (Durchmesser des "Knötchens") die Grenze am besten bei 15 mm ziehen lassen; Day et al. (25) verwandten 20 bzw. 15 mm, die W.H.O. International Melanoma Group (67) 20 bzw. 10 mm. Die anderen Studien benutzten ausschließlich den Durchmesser des gesamten Herdes; in der Regel wurde ein Herddurchmesser von mehr als 20 mm einer ungünstigen Prognose zugeordnet (17, 31, 34, 58).

Folgende Vorstellung über das BIOLOGISCHE VERHALTEN DES MALIGNEN MELANOMS DER HAUT ist verbreitet (1, 18, 19, 25, 49, 67): Auf einem flachwachsenden Melanom (horizontales Wachstum), der relativ gutartigen Variante, entsteht im

Laufe der Zeit ein ziemlich bösartiger Zellklon, der dann als "Knötchen" imponiert (vertikales Wachstum).
Die Ergebnisse der eigenen Studie lassen sich gut in dieses "Bild" einfügen:

- Es ist der Durchmesser der erhabensten Struktur und nicht der Durchmesser des gesamten Herdes entscheidend. Ohne wesentliche Bedeutung für die Prognose ist deshalb, ob ein flacher Herdanteil zusätzlich zu einem "Knötchen" besteht oder nicht.
- Existiert neben der erhabensten Struktur ein weiteres, jedoch kleineres "Knötchen", so wird die Prognose in erster Linie von der erhabensten Struktur bestimmt und nur in einem geringen Ausmaß von dem kleineren "Knötchen" beeinflußt (eher geringe Bedeutung des Kriteriums "mehr als eine Erhabenheit").
- Weitere prognostisch relevante klinische Parameter wie größte Erhabenheit des Herdes und Oberflächendefekte beziehen sich auf die erhabenste Struktur (nur bei 1 Fall ≙ 0,7 % der 137 Fälle mit Erosion/Ulzeration als klinischem Befund war nicht die erhabenste Struktur, sondern ausschließlich ein flacher Herdanteil betroffen).
- Aufgrund der starken Korrelation zwischen klinischer Erhabenheit und histologischer Tumordicke (Korrelationskoeffizient r=+0,73) kann davon ausgegangen werden, daß die Tumordicke (Breslow) in der Regel die erhabenste Struktur "beschreibt". Dies ist auch für den Mitoseindex (Schmoeckel und Braun-Falco) anzunehmen.

8) Größte Erhabenheit des Herdes

Die größte Erhabenheit des Herdes kann als wichtigster Parameter für eine Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien gelten (vgl. S. 67).

Eine Bedeutung der Erhabenheit für die Prognose stellten bereits Cascinelli et al. (17), Drepper et al. (27) und Heite (40) fest. In der Studie von Day et al. (25), ebenso bei der vereinfachten Einteilung der W.H.O. International Melanoma

Group aufgrund von klinischen Gesichtspunkten (67), wurde die Erhabenheit nur insofern berücksichtigt, als zwischen flachen und deutlich erhabenen Herden unterschieden wurde, wobei dieser Unterteilung eine wesentliche Bedeutung beigemessen wurde.

Für die größte Erhabenheit wurden in dieser Studie die prognostisch relevanten Klassen "<1 mm", "1-2 mm", ">2-4 mm" und ">4 mm" ermittelt. Da die größte Erhabenheit bei den meisten der 503 Fälle nicht genau ausgemessen, sondern in Klassen bestimmt wurde, ist eine gewisse Ungenauigkeit der Klassengrenzen nicht auszuschließen. Diese Ungenauigkeit dürfte jedoch deshalb nicht ins Gewicht fallen, da gerade in dem entscheidenden Bereich bis 4 mm die Klassenbreiten ziemlich gering sind. Außerdem differieren die Metastasierungshäufigkeiten von benachbarten Klassen nicht sehr stark voneinander.
Eine ähnliche Einteilung der größten Erhabenheit ("Exophytie") fanden Drepper et al. (27) bei 158 Tumoren (0-1 mm, >1-2 mm, >2-3 mm, >3 mm) und Heite (40) bei 474 Fällen (0 mm, 1 mm, 2-3 mm, ≥4 mm).
Bei Cascinelli et al. sind die entscheidenden Erhabenheiten ≤5 mm und >5 mm (717 Fälle). Dieses Ergebnis ist möglicherweise aufgrund einer ungünstigen Aufteilung der Klassen entstanden: Bis 5 mm wurde keine Unterteilung angeführt, drei Klassen in dem Bereich über 5 mm zeigten einen fast identischen Verlauf der Überlebenskurve (17).

Im folgenden soll die Bedeutung der klinischen Erhabenheit und der histologischen Tumordicke (Breslow) für die Prognose verglichen werden.

In der vorliegenden Literatur deuten mehrere Hinweise darauf hin, daß die Tumordicke das entscheidende Kriterium für die Prognose ist; dabei ist unwesentlich, ob der größte Teil der Tumordicke unter oder über dem Hautniveau liegt:
- Überwiegend endophytisch wachsende Tumoren (mindestens $\frac{2}{3}$ der Tumordicke unterhalb des Hautniveaus) und überwiegend

exophytisch wachsende Tumoren (mindestens $\frac{2}{3}$ der Tumordicke oberhalb des Hautniveaus) lassen auf gleichen Tumordickenstufen keine unterschiedlichen Metastasierungshäufigkeiten erkennen (56, 58).
- Das vertikale Profil des Herdes (flach, polypoid, sonst exophytisch) übt bei Berücksichtigung der Tumordicke keinen Einfluß auf die Prognose aus (35).
- Cascinelli et al. konnten zeigen, daß die klinische Erhabenheit keine Bedeutung für die Prognose besitzt, wenn die Tumordicke und das Geschlecht des Patienten berücksichtigt werden (17).
- Neben der Tumordicke besitzt die Invasionstiefe nach Clark et al. keine wesentliche Bedeutung für die Prognose (3, 14, 17, 35).

Diesen Feststellungen stehen konträre Ergebnisse der eigenen Studie gegenüber:
- Bei der Tumordicke "1,6-3,0 mm" nimmt die Metastasierungshäufigkeit mit der Erhabenheit signifikant zu; für die Tumordicke "0,76-1,5 mm" sind noch statistisch auffällige Unterschiede festzustellen (Tab. 21c).
- In der multivariaten Analyse mit verschiedenen klinischen und histopathologischen Kriterien (Tab. 20) wurde nicht die Tumordicke (Breslow), sondern die klinische Erhabenheit als prognostisch relevant ermittelt.

Die Tumordicke kann dennoch das entscheidende Kriterium sein, wenn man verschiedene "Fehlerquellen" in Betracht zieht:
- Die Erhabenheit wählt aus den relativ breiten Tumordickenstufen die jeweils dünneren und dickeren Tumoren aus.
- Gewisse Ungenauigkeiten bei der Bestimmung der Tumordicke können entstanden sein durch (14):
  a) eine unterschiedlich starke Schrumpfung der Gewebe bei der Fixierung,
  b) wenn nicht die Schicht mit der größten Tumordicke getroffen wurde (besonders da keine Serienschnitte verwandt wurden).
- Von 18 untersuchten klinischen und histologischen Parame-

tern können nach Kopf et al. (43) folgende 6 Kriterien die Tumordicke am besten "vorhersagen" (348 Fälle mit superfiziell spreitendem Melanom der klinischen und histologischen Stadien I und II): Invasionstiefe nach Clark et al., Erhabenheit, größter Herddurchmesser, klinische Ulzeration, histologisches Stadium und Alter des Patienten.

Folgendes spricht für die größere Bedeutung der Tumordicke gegenüber der Erhabenheit:

- Bei flachen Herden (<1 mm erhaben), die stärker in die Tiefe gewachsen sind (Tumordicke >1,5 mm), wird das erhöhte Metastasierungsrisiko durch die Tumordicke, nicht jedoch aufgrund der Erhabenheit, erkannt.

Solche Fälle sind anscheinend relativ selten (5 von 71 weniger als 1 mm erhabenen Herden); dies macht die auffallend starke Korrelation zwischen Erhabenheit und Tumordicke verständlich (Korrelationskoeffizient r=+0,73).
Solche Fälle konnten alle aufgrund weiterer klinischer Kriterien (z.B. Oberflächendefekte) erkannt werden. Dies zeigt deutlich, daß bei einer präoperativen Prognostik neben der Erhabenheit stets weitere klinische Kriterien berücksichtigt werden müssen (vgl. Abschnitt 4.3).

Die klinische Erhabenheit ist sicherlich von größerer Bedeutung für die Prognose als histopathologische Kriterien wie Melanomtyp nach Clark et al. und Invasionstiefe nach Clark et al. (Tab. 21a,und 21b).

9) Weitere Beschreibung der erhabensten Struktur

Das plateauartige Profil repräsentiert eine prognostisch günstige "Wachstumsform" (vgl. S. 68). Die anderen vertikalen Profile besitzen keine Bedeutung für die Prognose, zeigen allerdings einen deutlichen Zusammenhang mit der Erhabenheit.
Während früher polypoiden Tumoren eine besonders schlechte Prognose zugeschrieben wurde (7, 49), konnte inzwischen gezeigt werden, daß bei Berücksichtigung der Tumordicke das

Profil (flach, polypoid, sonst exophytisch) die Prognose nicht beeinflußt (35).
Eldh et al. (31) konnten in einer multivariaten Analyse mit klinischen und histopathologischen Parametern keine Bedeutung des vertikalen Profils (flach, konvex oder plateauartig, polypoid) feststellen.

Das Vorliegen einer knotigen Beschaffenheit der erhabensten Struktur und die Art der Oberfläche der erhabensten Struktur (glatt, gepunzt, höckerig, warzig) besitzen keine Bedeutung für die Prognose (multivariate Analyse).

10) Verschiedene "farbliche" Aspekte

McLean et al. (46) fanden keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von klinischen Regressionszeichen und der Prognose, stellten jedoch fest, daß diese Regressionsmerkmale signifikant häufiger bei Herden mit großer Grundfläche vorkamen (163 Fälle mit superfiziell spreitendem Melanom).
Nach Gromet et al. (38) bedeutet histologisch bestimmte Regression bei dünnen Melanomen (Tumordicke nach Breslow $\leq$0,75 mm und/oder Invasionstiefe II nach Clark et al.) eine signifikante Verschlechterung der Prognose; in dieser Studie wurde allerdings die horizontale Größe nicht berücksichtigt.
Day et al. (25) stellten zwar generell keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von klinischen Regressionszeichen und der Häufigkeit von späteren Metastasen fest, erklärten sich aber die Metastasen bei einem Teil der flachen Tumoren durch Regression; ursprünglich hätten diese Herde eine größere Tumordicke aufgewiesen.

In der eigenen Studie lassen klinische Regressionszeichen keine Bedeutung für die Prognose erkennen. Die häufigere Metastasierung bei flachen Herden mit Regressionszeichen (nicht signifikant) läßt sich durch eine Anhäufung großer Herddurchmesser hinreichend erklären. In der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko (Tab. 18) sind 4 Fälle mit klinischen Regressionszeichen enthalten, von denen keiner Metastasen aufwies.

Amelanotische Anteile kamen bei stärker erhabenen Tumoren deutlich häufiger vor; dies läßt die etwas schlechtere Prognose der Herde mit amelanotischem Anteil erklären. Ähnliches beschreiben auch Day et al. (25); nach einer Unterteilung der Tumoren in flache Herde und Herde mit "Knötchen" zeigte das Vorhandensein von amelanotischem Tumorgewebe keinen Einfluß auf die Prognose.

Ohne Bedeutung ist ebenso der Anteil der betroffenen Oberfläche, bezogen auf den gesamten Herd bzw. die erhabenste Struktur.
Balch et al. (4) konnten in einer multivariaten Analyse mit klinischen und histologischen Kriterien zeigen, daß mikroskopisch vollständig amelanotische Tumoren keine Verschlechterung der Prognose bedeuten.

11) Oberflächendefekte wie Erosion, Ulzeration und Bluten

Oberflächendefekte (Bluten, Ulzeration) gelten als Zeichen eines "fortgeschrittenen" Melanoms und kommen bei "Frühformen" (Invasionstiefe II nach Clark et al.) relativ selten vor (Wick et al.; 68). Entsprechend stellten andere Arbeiten (5, 31, 35) einen deutlichen Anstieg der Häufigkeit von histologisch bestimmter Ulzeration mit zunehmender Tumordicke fest. Nach Balch et al. (5) kommt Ulzeration bei nodulären und besonders bei polypoiden Melanomen auffallend häufig vor.

In der eigenen Studie ist bei 94,9 % der 137 Herde mit Erosion/Ulzeration als klinischem Herdbefund ausschließlich die erhabenste Struktur des Tumors betroffen. Die Häufigkeit von Oberflächendefekten nimmt analog zur Tumordicke auch mit zunehmender Erhabenheit deutlich zu, ist jedoch im Gegensatz zu den Ergebnissen von Balch et al. von dem Profil der erhabensten Struktur (plateauartig, konvex, polypoid) unabhängig. Im Vergleich zur Erhabenheit übt die Lokalisation des Tumors einen deutlich geringeren Einfluß auf die Häufigkeit von Oberflächendefekten aus (Erosion/Ulzeration auf der Fußsohle deutlich angehäuft, insbesondere wenn berücksichtigt

wird, daß dort die Herde weniger stark erhaben sind; Tab. 14 und Abb. 7).

Oberflächendefekte bedeuten eine relativ schlechte Prognose (multivariate Analyse; Tab. 2 und 3). Die Art der vorliegenden Oberflächendefekte (Erosion/Ulzeration oder Bluten; klinischer Herdbefund oder nur anamnestische Angaben; geringe oder starke Blutungsneigung) ist wahrscheinlich von untergeordneter Bedeutung. Eine Zusammenfassung der verschiedenen Arten von Oberflächendefekten bringt für die praktische Anwendung entscheidende Vorteile:

- Durch eine Hinzunahme von Fällen mit anamnestischen Angaben zu den Fällen mit klinischem Herdbefund wird die Anzahl der betroffenen Fälle verdoppelt.
- Bei klinischem Herdbefund ist eine genaue Unterscheidung von Erosion und Ulzeration nicht erforderlich (in der eigenen Studie war eine getrennte Untersuchung von Erosion und Ulzeration nicht möglich).
- Bei der anamnestischen Angabe lassen sich Schwierigkeiten bei einer exakten Trennung von Nässen und Bluten vermeiden.

Die Oberflächendefekte erlangen eine besondere Bedeutung bei flachen Herden: Kaum erhabene Tumoren (<1 mm erhaben), die deutlich in die Tiefe gewachsen waren (Tumordicke >1,5 mm), wiesen alle Oberflächendefekte auf; 2 von 5 solchen Herden wurden ausschließlich aufgrund von anamnestischen Hinweisen für Oberflächendefekte (Nässen, Bluten) aus der Gruppe mit niedrigem Metastasierungsrisiko ausgeschlossen. Bei einer Prognostik aufgrund von klinischen Kriterien können also Oberflächendefekte (auch nur als anamnestische Angabe) der einzige Hinweis für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko (große Tumordicke) sein.

Während zwei Studien eine prognostische Relevanz der histologisch bestimmten Ulzeration auf verschiedenen Tumordickenstufen ermittelten (5, 35), stellten Schmoeckel et al. (58) eine Bedeutsamkeit bei dicken Melanomen (Tumordicke ≥3,0 mm) fest. Mehrere multivariate Analysen konnten den Zusammen-

hang zwischen Ulzeration und Prognose bestätigen (4, 30, 59).

Day et al. (25) fanden eine Bedeutung der klinisch bestimmten Ulzeration (einschließlich Erosion) nur bei einem Durchmesser des ulzerierten Bezirks von ≥5 mm. Außerdem besaßen 12 flache Herde mit einem ulzerierten Oberflächenanteil von ≥80 % eine besonders schlechte Prognose (85 % Metastasen).
In der Studie von Eldh et al. (31) verläuft die Überlebenskurve der Fälle mit einem ulzerierten Bereich ≤6 mm etwa zwischen den Überlebenskurven der Fälle ohne Ulzeration und der Fälle mit einem ulzerierten Bereich >6 mm.
Balch et al. (5) stellten bei einem größeren Durchmesser des ulzerierten Bezirks eine schlechtere Prognose fest, allerdings bei einer Zunahme der Breite (horizontaler Durchmesser) und der Dicke des gesamten Herdes.
In der eigenen Studie konnte eine Beeinflussung der Prognose durch die Größe des erodierten bzw. ulzerierten Oberflächenanteils (bezogen auf den gesamten Herd bzw. die erhabenste Struktur) nicht festgestellt werden (kleine Fallzahlen!).

Day et al. vermuten, daß die flachen Herde mit Ulzeration fast der gesamten Oberfläche durch den Zerfall eines "Knötchens" entstanden seien. Sie begründen die besonders schlechte Prognose mit einer ursprünglich größeren Tumordicke (25).
Aufgrund verschiedener histologischer Beobachtungen halten es Balch et al. für unwahrscheinlich, daß eine Ulzeration der Oberfläche durch mechanische Traumatisierungen des Epithels zustande komme. Ihrer Meinung nach sei Ulzeration ein Hinweis auf einen biologisch aggressiven Tumor mit entsprechend schlechter Prognose; möglicherweise entstehe die Ulzeration durch ein schnelles Tumorwachstum, wobei die Gefäßversorgung zurückbleibe und der Tumor teilweise nekrotisch werde (5).
Möglicherweise sind Nässen und Bluten Ausdruck ähnlicher Prozesse. Die Patienten der eigenen Studie haben Bluten häufig im Zusammenhang mit einer Traumatisierung des Tumors angegeben (in 53,4 % der 281 Fälle mit Bluten). Dabei hat

es sich jeweils um ein eher inadäquates Trauma gehandelt (wie Scheuern der Kleidung, Kratzen mit den Fingernägeln, Abtrocknen nach dem Baden, ...). Es ist zwar einerseits das Kausalitätsbedürfnis der Patienten zu berücksichtigen. Andererseits ist durch eine auch nur geringfügige mechanische Traumatisierung des "empfindlicher" gewordenen Tumors eine gewisse Beeinflussung der Prozesse anzunehmen (z.B. Abtragen des nekrotisch gewordenen Epithels). Möglicherweise kommt deshalb Erosion bzw. Ulzeration auf der Fußsohle relativ häufig vor.

Weist der Primärherd Oberflächendefekte auf, so kann mit einem relativ frühen Auftreten der Metastasen gerechnet werden (Abschnitt 3.4). Dies spricht ebenfalls für eine hohe Malignität der Tumoren mit Oberflächendefekten (schnelles, aggressives Tumorwachstum). Ein Vergleich mit der Mitosehäufigkeit erhärtet dies: Tumoren mit einem hohen Mitoseindex zeigen ein beschleunigtes Tumorwachstum (Schmoeckel et al.; 56); die Metastasen dieser Tumoren treten ebenfalls relativ früh auf (Abschnitt 3.4).
In der Studie von Elias et al. (33) lebten die Patienten ohne Ulzeration des Primärherdes länger als die Patienten mit Ulzeration des Primärherdes; der Unterschied war allerdings nicht signifikant.

12) Exzisionsabstand im Gesunden

Siehe Seite 66 "Therapie".

4.3 Verwendung klinischer Parameter für eine Prognostik

Für eine Prognostik vor Exzision des Primärherdes, also ausschließlich aufgrund von klinischen Kriterien, ist die alleinige Verwendung der GRÖSSTEN ERHABENHEIT DES HERDES unzureichend (vgl. S. 67).

Das PRÄDIKTIVE MODELL läßt für jeden Melanomherd die Wahrscheinlichkeit für eine Metastasierung berechnen (stepwise logistic regression; Tab. 3). Es darf jedoch die mathematische Formel nicht eine besondere Genauigkeit der Vorhersage vortäuschen. Es bleibt beispielsweise unberücksichtigt, daß bei sehr stark (>4 mm) erhabenen Tumoren der horizontale Durchmesser ohne Bedeutung für die Prognose ist. Außerdem ist die Anwendung dieser Formel relativ aufwendig.

Eine bessere Möglichkeit der Verwendung klinischer Parameter für eine präoperative Prognostik ist die PROGNOSTISCHE KLASSIFIKATION (Tab. 18). Sie ist einfacher anzuwenden und beschränkt sich auf das Wesentliche: Eine Metastasierung ist unwahrscheinlich bzw. anzunehmen (niedriges bzw. hohes Metastasierungsrisiko), oder aufgrund der vorliegenden Ausprägungen ist eine sichere Vorhersage nicht möglich (Fälle, die weder ein niedriges noch ein hohes Metastasierungsrisiko besitzen; "mittleres Metastasierungsrisiko").
Sicherlich sind die "Grenzen" dieser Risikogruppeneinteilung zu einem gewissen Grad willkürlich gesetzt. Die Realität ist zwar sehr komplex, doch eine solche Einteilung muß überschaubar und praktikabel sein.
In bezug auf die prognostische Aussagefähigkeit schneidet die prognostische Klassifikation sogar etwas besser ab als das prädiktive Modell (Abb. 15) und die histologische Tumordicke nach Breslow (Abb. 16).
Obwohl diese prognostische Klassifikation ohne Kenntnis der histologischen Daten erarbeitet worden ist, ergibt sich eine gute Übereinstimmung mit den Ausprägungen wichtiger histologischer Parameter (Tab. 19). Somit läßt sich die Gültigkeit dieser Einteilung bestätigen.

Die geringe Besetzung der Gruppen mit niedrigem Metastasierungsrisiko (aufgrund von klinischen bzw. histologischen Kriterien; Abb. 16) ist sicherlich durch einen der Erfassungszeit entsprechend kleinen Anteil an "Frühformen" bedingt (vgl. S. 65 "Patientengut").

Durch die Möglichkeit einer relativ sicheren Prognostik vor Exzision des Primärherdes läßt sich wahrscheinlich die Wahl des therapeutischen Vorgehens beim malignen Melanom der Haut im klinischen Stadium I deutlich erleichtern (vgl. Abschnitt 1.3).

Für eine Prognostik nach Exzision des Primärherdes ist die Bedeutung von klinischen Kriterien sicherlich geringer als die von histologischen Kriterien (vgl. 1.2 und Abb. 16). Die Ergebnisse der eigenen Studie (Abschnitt 3.3, insbesondere die multivariate Analyse in Tab. 20) ermutigen dennoch dazu, weiterhin zu untersuchen, inwiefern durch eine zusätzliche Berücksichtigung von klinischen Kriterien eine Verbesserung der Prognostik möglich ist (z.B. Lokalisation des Herdes, Satelliten, mehr als eine Erhabenheit, plateauartiges Profil).
Außerdem wird für weitere Untersuchungen vorgeschlagen:

- Statt des bisher in der Regel untersuchten Durchmessers des gesamten Herdes sollte der Durchmesser der erhabensten Struktur ("Knötchen") verwandt werden.
- Es sollte nicht ausschließlich die histologisch bestimmte Ulzeration untersucht werden; anamnestische Hinweise für Oberflächendefekte (Nässen, Bluten) sollten ebenfalls Berücksichtigung finden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studie war die Ermittlung klinischer Kriterien für eine präoperative Bewertung des Metastasierungsrisikos bei malignen Melanomen der Haut. Zugrunde lag der Gedanke, durch die Möglichkeit einer präoperativen Prognostik die Wahl des therapeutischen Vorgehens zu erleichtern; so ist zum Beispiel nach neueren Untersuchungen bei den prognostisch günstigen "Frühformen" ein Exzisionsabstand von 1-2 cm im Gesunden ausreichend.

In dieser retrospektiven Studie wurden 503 Fälle mit malignem Melanom der Haut im klinischen Stadium I untersucht. Alle Fälle wurden von 1962 bis 1972 erfaßt und ausschließlich chirurgisch behandelt. 264 (52,5 %) der 503 Patienten waren für mindestens 5 Jahre erscheinungsfrei (es ergab sich eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als 9 Jahren); bei 239 (47,5 %) der 503 Patienten traten nach Exzision des Primärherdes Metastasen auf, welche histologisch gesichert wurden.

Die größte ERHABENHEIT des Herdes erwies sich als wichtigstes Kriterium für eine präoperative Prognostik und zeigte außerdem einen engen Zusammenhang mit der am histologischen Schnittpräparat nach Breslow bestimmten Tumordicke, welche heute als bedeutendster prognostischer Parameter gilt (Korrelationskoeffizient r=+0,73).

Die alleinige Verwendung der Erhabenheit für eine präoperative Prognostik erwies sich allerdings als unzureichend. Tumoren, die kaum in die Höhe (Erhabenheit <1 mm), jedoch stärker in die Tiefe gewachsen sind (Tumordicke nach Breslow >1,5 mm), werden nur aufgrund des Kriteriums "Erhabenheit" falsch beurteilt. Allerdings waren von 71 weniger als 1 mm erhabenen Herden nur 5 betroffen, wobei alle 5 Fälle Oberflächendefekte (siehe unten) aufwiesen.

Die prognostische Aussagefähigkeit wird erheblich verbessert, wenn gleichzeitig neben der Erhabenheit drei weitere klinische Merkmale bewertet werden: LOKALISATION des Tumors,

horizontaler DURCHMESSER der nodulären Komponente des Herdes ("Knötchen") bzw. Herddurchmesser bei flachen Tumoren und OBERFLÄCHENDEFEKTE (Erosion, Ulzeration, Bluten; klinischer Befund oder nur in der Vorgeschichte).

Für die praktische Anwendung wurde folgende PROGNOSTISCHE KLASSIFIKATION entwickelt:

1) NIEDRIGES METASTASIERUNGSRISIKO (3 % Metastasen):

   Größte Erhabenheit des Herdes <1 mm, ausgenommen Fälle, bei denen die beiden Risikofaktoren "ungünstige Lokalisation" (Kopf/Hals, Stamm, Fußsohle) und "Herddurchmesser ≥15 mm" gleichzeitig vorhanden sind. Ausgeschlossen werden ebenso alle Fälle mit Oberflächendefekten oder mit Satelliten.

2) HOHES METASTASIERUNGSRISIKO (80 % Metastasen):

   Größte Erhabenheit des Herdes >4 mm und mindestens einen der beiden Risikofaktoren "ungünstige Lokalisation" (Stamm, Fußsohle) oder "Oberflächendefekte";

   ODER:

   Größte Erhabenheit des Herdes >2 bis 4 mm und mindestens zwei der drei Risikofaktoren "ungünstige Lokalisation" (Stamm, Fußsohle), "horizontaler Durchmesser der nodulären Komponente ≥15 mm" und "Oberflächendefekte".

3) MITTLERES METASTASIERUNGSRISIKO (ca. 20-60 % Metastasen):

   weder niedriges noch hohes Metastasierungsrisiko.

Eine Analyse der einzelnen Risikogruppen bezüglich prognostisch bedeutsamer histologischer Kriterien (Tumordicke nach Breslow, Mitoseindex nach Schmoeckel und Braun-Falco, Prognostischer Index nach Schmoeckel und Braun-Falco) konnte die Gültigkeit dieser prognostischen Klassifikation bestätigen. Bezüglich der prognostischen Aussagefähigkeit erwies sich die Risikogruppeneinteilung als mindestens genauso effektiv wie die histologisch gemessene Tumordicke nach Breslow.

6 L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Ackerman AB: Malignant melanoma: A unifying concept. Human Pathology 11 (1980) 591-595.

(2) Bagley FH, Cady B, Lee A, Legg MA: Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. Cancer 47 (1981) 2126-2134.

(3) Balch CM, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Halpern NB, Maddox WA: A multifactorial analysis of melanoma: Prognostic histopathological features comparing Clark's and Breslow's staging methods. Ann Surg 188 (1978) 732-742.

(4) Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Ingalls AL, Maddox WA: A multifactorial analysis of melanoma. II. Prognostic factors in patients with stage I (localized) melanoma. Surgery 86 (1979) 343-351.

(5) Balch CM, Wilkerson JA, Murad TM, Soong SJ, Ingalls AL, Maddox WA: The prognostic significance of ulceration of cutaneous melanoma. Cancer 45 (1980) 3012-3017.

(6) Balda BR: Epidemiologie kutaner maligner Melanome. Münch med Wschr 123 (1981) 1923-1926.

(7) Beardmore GL, Quinn RL, Little JH: Malignant melanoma in Queensland: Pathology of 105 fatal cutaneous melanomas. Pathology 2 (1970) 277-286.

(8) Braun-Falco O: Maligne Melanome der Haut aus dermatologischer Sicht. Chirurg 45 (1974) 345-356.

(9) Braun-Falco O: Maligne Melanome der Haut: Neuere Entwicklungen: Frühdiagnose und Melanomvorläufer. Münch med Wschr 123 (1981) 1916-1917.

(10) Braun-Falco O, Schmoeckel C: Maligne Melanome: Klinische Formen, Differentialdiagnose und Prognose. Münch med Wschr 123 (1981) 1927-1932.

(11) Breslow A: Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. Ann Surg 172 (1970) 902-908.

(12) Breslow A: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. Ann Surg 182 (1975) 572-575.

(13) Breslow A, Macht SD: Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma. Surg Gynecol & Obstet 145 (1977) 691-692.

(14) Breslow A: Prognostic factors in the treatment of cutaneous melanoma. J of Cutaneous Pathology 6 (1979) 208-212.

(15) Breslow NE, Day NE: Statistical methods in cancer research. Volume 1 - The analysis of case-control studies. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1980.

(16) Cascinelli N, van der Esch EP, Breslow A, Morabito A, Bufalino R: Stage I melanoma of the skin: The Problem of resection margins. Europ J Cancer 16 (1980) 1079-1085.

(17) Cascinelli N, Morabito A, Bufalino R, van der Esch EP, Preda F, Vaglini M, Rovini D, Orefice S: Prognosis of stage I melanoma of the skin. Int J Cancer 26 (1980) 733-739.

(18) Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. Cancer Res 29 (1969) 705-726.

(19) Clark WH Jr, Ainsworth AM, Bernardino EA, Yang CH, Mihm MC Jr, Reed RJ: The developmental biology of primary human malignant melanomas. Seminars in Oncology 2 (1975) 83-103.

(20) Davis NC, Herron J, McLeod GR: The macroscopic appearance of malignant melanoma of the skin. The Medical J of Australia 2 (1966) 883-886.

(21) Davis NC: Queensland Melanom-Projekt: Ein Modell zur Früherkennung. In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut, S. 51-56. Perimed, Erlangen 1981.

(22) Day CL Jr, Lew RA, Mihm MC Jr, Harris MN, Kopf AW, Sober AJ, Fitzpatrick TB: The natural break points for primary-tumor thickness in clinical stage I melanoma. N Engl J Med 305 (1981) 1155.

(23) Day CL Jr, Sober AJ, Kopf AW, Lew RA, Mihm MC Jr, Golomb FM, Postel A, Hennessey P, Harris MN, Gumport SL, Raker JW, Malt RA, Cosimi AB, Wood WC, Roses DF, Gorstein F, Fitzpatrick TB: A prognostic model for clinical stage I melanoma of the trunk: Location near the midline is not an independent risk factor for recurrent disease. Am J Surg 142 (1981) 247-251.

(24) Day CL Jr, Mihm MC Jr, Sober AJ, Fitzpatrick TB, Malt RA: Narrower margins for clinical stage I malignant melanoma. N Engl J Med 306 (1982) 479-482.

(25) Day CL Jr, Mihm MC Jr, Sober AJ, Fitzpatrick TB, Malt RA: Kopf AW, Lew RA, Harrist TJ: Skin lesions suspected to be melanoma should be photographed: Gross morphological features of primary melanoma associated with metastases. JAMA 248 (1982) 1077-1081.

(26) Day CL Jr, Lew RA, Sober AJ: Malignant melanoma: Prognostic factors 1: Use of photography. J Dermatol Surg Oncol 9 (1983) 364-367.

(27) Drepper H, Lindemann M, Obst D: A new classification of malignant melanoma proposed according to the TNM-system. J Cancer Res Clin Oncol 96 (1980) 223-229.

(28) Drzewiecki KT, Ladefoged C, Christensen HE: Biopsy and prognosis for cutaneous malignant melanomas in clinical stage I. Scand J Plast Reconstr Surg 14 (1980) 141-144.

(29) Drzewiecki KT, Christensen HE, Ladefoged C, Poulsen H: Clinical course of cutaneous malignant melanoma related

to histopathological criteria of primary tumour. Scand J Plast Reconstr Surg 14 (1980) 229-234.

(30) Drzewiecki KT, Andersen PK: Survival with malignant melanoma: A regression analysis of prognostic factors. Cancer 49 (1982) 2414-2419.

(31) Eldh J, Boeryd B, Peterson LE: Prognostic factors in cutaneous malignant melanoma in stage I. Scand J Plast Reconstr Surg 12 (1978) 243-255.

(32) Eldh J: Excisional biopsy and delayed wide excision versus primary wide excision of malignant melanoma. Scand J Plast Reconstr Surg 13 (1979) 341-345.

(33) Elias EG, Didolkar MS, Goel IP, Formeister JF, Valenzuela LA, Pickren JL, Moore RH: A clinicopathologic study of prognostic factors in cutaneous malignant melanoma. Surg Gynecol & Obstet 144 (177) 327-334.

(34) Epstein E, Bragg K: Curability of melanoma: A 25-year retrospective study. Cancer 46 (1980) 818-821.

(35) van der Esch EP, Cascinelli N, Preda F, Morabito A, Bufalino R: Stage I melanoma of the skin: Evaluation of prognosis according to histologic characteristics. Cancer 48 (1981) 1668-1673.

(36) Fischer E: Makroskopische und mikroskopische Grundbegriffe der Dermatologie: Effloreszenzenlehre. In: Korting CW (Hrsg.): Dermatologie in Praxis und Klinik - Band I, S. 8.1-8.6. Thieme Verlag, Stuttgart 1980.

(37) Gall FP, Tonak J: Die chirurgische Therapie des malignen Melanoms. In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut, S. 103-113. Perimed, Erlangen 1981.

(38) Gromet MA, Epstein WL, Blois MS: The regressing thin malignant melanoma: A distinctive lesion with metastatic potential. Cancer 42 (1978) 2282-2292.

(39) Heite HJ: Die Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" der DFG. Der niedergelassene Arzt 6 (1976) 128-132.

(40) Heite HJ: Epidemiologie und Prognose. In: Weidner F, Tonak J (Hrsg.): Das maligne Melanom der Haut, S. 11-26. Perimed, Erlangen 1981.

(41) Kistler J: Prognose des Malignen Melanoms im klinischen Stadium I: Klinische, histologische und therapeutische Aspekte. Inaugural-Dissertation an der LMU München 1982.

(42) Konz B: Operative Behandlung maligner Melanome. Münch med Wschr 123 (1981) 1918-1922.

(43) Kopf AW, Rigel D, Bart RS, Mintzis MM, Hennessey P, Harris MN, Ragaz A, Trau H, Friedman RJ, Esrig B: Factors related to thickness of melanoma: Multifactorial analysis of variables correlated with thickness of superficial spreading malignant melanoma in man. J Dermatol Surg Oncol 7 (1981) 645-650.

(44) Levine J, Kopf AW, Rigel DS, Bart RS, Hennessey P, Friedman RJ, Mintzis MM: Correlation of thickness of superficial spreading malignant melanomas and ages of patients. J Dermatol Surg Oncol 7 (1981) 311-316.

(45) McGovern VJ: Spontaneous regression of melanoma. Pathology 7 (1975) 91-99.

(46) McLean DI, Lew RA, Sober AJ, Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB: On the prognostic importance of white depressed areas in the primary lesion of superficial spreading melanoma. Cancer 43 (1979) 157-161.

(47) Mihm MC Jr, Fitzpatrick TB, Lane Brown MM, Raker JW, Malt RA, Kaiser JS: Early detection of primary cutaneous malignant melanoma: A color atlas. N Engl J Med 289 (1973) 989-996.

(48) Mihm MC Jr, Clark WH Jr, Reed RJ: The clinical diagnosis of malignant melanoma.

Seminars in Oncology 2 (1975) 105-118.

(49) Milton GW: Malignant melanoma: An evolutionary theory to explain its behaviour. Annals of the Royal College of Surgeons of England 60 (1978) 14-20.

(50) Pondes S, Hunter JAA, White H, McIntyre MA, Prescott RJ: Cutaneous malignant melanoma in south-east Scotland. Quarterly J of Medicine 197 (1981) 103-121.

(51) Rampen FHJ, van Houten WA, Hop WCJ: Incisional procedures and prognosis in malignant melanoma. Clinical and Experimental Dermatology 5 (1980) 313-320.

(52) Rampen F: Changing concepts in melanoma management. Brit J Dermatol 104 (1981) 341-348.

(53) Sachs L: Angewandte Statistik: Planung und Auswertung; Methoden und Modelle. 4. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1974.

(54) Sachs L: Statistische Methoden. 4. Auflage. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1979.

(55) Schmoeckel C, Braun-Falco O: Prognostic index in malignant melanoma. Arch Dermatol 114 (1978) 871-873.

(56) Schmoeckel C, Kaviani Nejad K, Braun-Falco O: Der prognostische Index beim malignen Melanom. Pathologe 1 (1980) 71-78.

(57) Schmoeckel C: Medizinische Prognostik: Grenzen und Möglichkeiten. Münch med Wschr 124 (1982) 573-576.

(58) Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Koutsis J, Braun-Falco O: Low- and high-risk malignant melanoma - I. Evaluation of clinical and histological prognosticators in 585 cases. Eur J Cancer Clin Oncol 19 (1983) 227-235.

(59) Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Braun-Falco O: Low- and high-risk malignant melanoma -

II. Multivariate analyses for a prognostic classification. Eur J Cancer Clin Oncol 19 (1983) 237-243.

(60) Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H, Kistler H, Braun-Falco O: Low- and high-risk malignant melanoma - III. Prognostic significance of the resection margin. Eur J Cancer Clin Oncol 19 (1983) 245-249.

(61) Schreiber MM, Bozzo PD, Moon TE: Malignant melanoma in Southern Arizona: Increasing incidence and sunlight as an etiologic factor. Arch Dermatol 117 (1981) 6-11.

(62) Shafir R, Hiss J, Tsur H, Bubis JJ: The thin malignant melanoma: Changing patterns of epidemiology and treatment. Cancer 50 (1982) 817-819.

(63) Shaw HM, McGovern VJ, Milton GW, Farago GA, McCarthy WH: Histologic features of tumors and the female superiority in survival from malignant melanoma. Cancer 45 (1980) 1604-1608.

(64) Storck H: Klinik, Statistik und Risikofaktoren des malignen Melanoms. Dermatologica 155 (1977) 129-142.

(65) Sugarbaker EV, McBride CM: Melanoma of the trunk: The results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. Surgery 80 (1976) 22-30.

(66) Überla K: Biomathematik: Erläuterungen und Lernhilfen zum Gegenstandskatalog. Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, Sommersemester 1976.

(67) Veronesi U, Cascinelli N: Das Melanom der Haut. Sondernummer der Krebsinformation, Schweizerische Krebsliga, Bern 1979.

(68) Wick MM, Sober AJ, Fitzpatrick TB, Mihm MC, Kopf AW, Clark WH, Blois MS: Clinical characteristics of early cutaneous melanoma. Cancer 45 (1980) 2684-2686.

Abschließend darf ich meinen besonderen Dank aussprechen:

Herrn Prof. Dr. Ch. SCHMOECKEL, der das Thema stellte und die Arbeit ständig betreute,

den Mitarbeitern des Instituts für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München, insbesondere Herrn P. KAMPE für die Anleitung an der Rechenanlage, Frl. R. BÜTTNER für die Unterstützung bei der Durchführung der multivariaten Analyse und Herrn Prof. Dr. D. HÖLZEL, der mich in allen Fragen der statistischen Auswertung fachmännisch beriet und mir viele Anregungen für diese Arbeit gab.

Bedanken möchte ich mich ferner bei all denen, die an der Aufarbeitung und Beurteilung der zahlreichen histologischen Schnittpräparate beteiligt waren und mir die histopathologischen Daten überließen.

L e b e n s l a u f

Ich, Walter Funk, wurde am 18. Juni 1957 als Sohn des Kaufmanns Heinrich Funk und seiner Ehefrau Maria, geb. Fröhner, in Kempten geboren.

Von 1964 bis 1968 besuchte ich die Volksschule in Kempten. Danach trat ich in das Allgäu-Gymnasium in Kempten über, wo ich im Juni 1977 die Reifeprüfung ablegte.

Im November 1977 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilians-Universität in München auf. Im April 1983 begann ich das Praktische Jahr. Ich beendete das Studium im Mai 1984 mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Am 28. Mai 1984 erhielt ich die Approbation als Arzt.